(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 760 266**

(51) Int. Cl.:

C07D 223/08	(2006.01)	***A61P 3/00***	(2006.01)
C07D 205/04	(2006.01)	***A61K 31/192***	(2006.01)
C07D 207/12	(2006.01)	***A61K 31/445***	(2006.01)
C07D 211/14	(2006.01)	***A61K 31/55***	(2006.01)
C07D 211/42	(2006.01)	***A61K 31/44***	(2006.01)
C07D 211/46	(2006.01)		
C07D 213/65	(2006.01)		
C07C 59/64	(2006.01)		
C07C 59/68	(2006.01)		
C07C 62/34	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.09.2015** **PCT/US2015/048784**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **17.03.2016** **WO16040225**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.09.2015** **E 15763798 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2019** **EP 3191453**

(54) Título: **Moduladores de GPR120 de ácido fenil-(aza)cicloalquil carboxílico**

(30) Prioridad:

09.09.2014 US 201462047707 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.05.2020

(73) Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US

(72) Inventor/es:

CHENG, PETER T.W. y
YOON, DAVID S.

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 760 266 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Moduladores de GPR120 de ácido fenil-(aza)cicloalquil carboxílico

Campo de la invención

La presente invención proporciona nuevos compuestos de ácido fenilcicloalquil y fenil-azacicloaquil carboxílico y análogos de los mismos, que son moduladores del receptor GPR120 acoplado a la proteína G, composiciones que los contienen y métodos para usarlos, por ejemplo, para el tratamiento de la diabetes y dolencias relacionadas.

Antecedentes de la invención

La diabetes mellitus es un trastorno progresivamente debilitante de proporciones epidémicas que produce varias complicaciones microvasculares y macrovasculares y morbilidad. El tipo más habitual de diabetes, diabetes de tipo 2, se caracteriza por una resistencia a la insulina creciente asociada a una secreción de insulina inadecuada después de un periodo de hiperinsulinemia compensatoria. Se sabe que los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), tal como ácidos grasos omega-3, mejoran la sensibilidad a la insulina. La sensibilidad a la insulina puede mejorarse ejerciendo efectos antiinflamatorios en monocitos y / o macrófagos y / o mejorando la captación de glucosa en el tejido adiposo y muscular. GPR120 es un receptor unido a la membrana que responde a los PUFA que se expresa, preferentemente, en el tejido adiposo y en los monocitos / macrófagos. Para disminuir la carga médica de la diabetes de tipo 2 a través de un control glicémico mejorado, Los compuestos moduladores de GPR120 prometen ejercer un efecto sensibilizador a la insulina, así como una posible combinación con una amplia gama de medicamentos antidiabéticos.

El documento EP 2 289 868 desvela compuestos del ácido fenil carboxíllico útiles para el tratamiento de la diabetes mellitus y afecciones relacionadas.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de ácido fenilcicloalquilo y fenil-azacicloalquilcarboxílico que tienen la capacidad de modular GPR120. Por tanto, dichos compuestos son potencialmente útiles para el tratamiento o profilaxis de diabetes y dolencias relacionadas.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos de ácido fenilcicloalquil y fenil-azacicloaquil carboxílico y análogos de los mismos, que son útiles como moduladores de GPR120, incluidos estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, polimorfos o solvatos de los mismos.

La presente invención también proporciona procesos e intermedios para fabricar los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, polimorfos o solvatos de los mismos.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, polimorfos o solvatos de los mismos.

Los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento de muchas enfermedades o trastornos asociados a GPR120, tales como diabetes y dolencias relacionadas, complicaciones microvasculares asociadas a la diabetes, las complicaciones macrovasculares asociadas a la diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y las dolencias que lo componen, trastornos del metabolismo de la glucosa, obesidad y otras enfermedades.

Los compuestos de la invención pueden usarse en terapia.

Los compuestos de la invención pueden usarse en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de muchas enfermedades o trastornos asociados a GPR120.

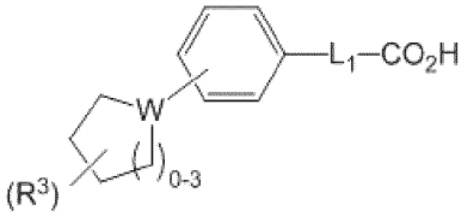
Los compuestos de la invención pueden usarse solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención o en combinación con uno o más agentes.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

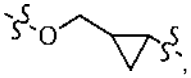
I. COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

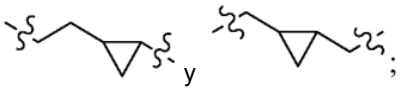
En un primer aspecto, la presente divulgación proporciona, *entre otras cosas,* un compuesto de Fórmula (IIIa):



(IIIa)

o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo, en la que:

L_1 se selecciona independientemente $(CH_2)_{3-4}$, $(CH_2)_2$-$SOCH_2$,  ,



R^3 es –(O)R^5;
W se selecciona independientemente entre: CH y N;
R^5 se selecciona independientemente entre: fenilo y piridilo; en donde cada resto está sustituido con 0-2 R^c;
y R^c, cada vez que aparece, se selecciona independientemente entre halógeno, CN, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} y CO_2(alquilo C_{1-4}).

En otro aspecto, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (IIIa) o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo, dentro del ámbito de cualquiera de los aspectos anteriores en donde:
W es CH.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre los Ejemplos 1 a 2; 4-24; 27-28; 31-42; 44-46; 48-52 y 58-63 dentro del alcance del primer aspecto o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre cualquier lista de subconjuntos de compuestos dentro del alcance de cualquiera de los aspectos anteriores.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de CE_{50} de hGPR120 ≤ 10 μM.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de CE_{50} de hGPR120 ≤ 5 μM.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de CE_{50} de hGPR120 ≤ 1 μM.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de CE_{50} de hGPR120 ≤ 0,5 μM.

II. OTRAS REALIZACIONES DE LA INVENCIÓN

En otra realización, la presente invención proporciona una composición que comprende al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo.

En otra realización, La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona un intermedio para preparar un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del

mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales. Los ejemplos de uno o más agentes terapéuticos adicionales, de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, agentes antidiabéticos, agentes antihiperglucémicos, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antiretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiateroscleróticos, agentes antiisquémicos, agentes antihipertensores, agentes antiobesidad, agentes antidislipidémicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes hipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes antipancreáticos, agentes hipolipemiantes, agentes anorexigénicos y supresores del apetito.

En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en la que los agentes terapéuticos adicionales son, por ejemplo, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-IV (DPP4) (por ejemplo, un miembro seleccionado de saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina, linagliptina y alogliptina), un inhibidor del transportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2) (por ejemplo, un miembro seleccionado de dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina y remagliflozina), un agonista de GPR40 / FFAR1 (receptor de ácido graso libre 1) (por ejemplo, TAK-875) y / o un inhibidor de MGAT2 (monoacilglicerol transferasa 2) (por ejemplo, compuestos del documento WO 2012/124744, o compuesto (S) -10 de *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2013), doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.02.084).

En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica en donde los agentes terapéuticos adicionales son, por ejemplo, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor del trasportador 2 de sodio-glucosa y un inhibidor de 11b-HSD-1.

En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico para su uso en el tratamiento de múltiples enfermedades o trastornos asociados a GPR120.

Los ejemplos de enfermedades o trastornos asociados a la actividad de GPR120 que se pueden prevenir, modular o tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, diabetes, hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes gestacional, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, nefropatía diabética, lesión renal aguda, síndrome cardiorrenal, cicatrización retardada de las heridas, ateroesclerosis y sus secuelas, función cardíaca anómala, insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia miocárdica, ictus, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, esteatosis hepática, dislipidemia, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL), niveles altos de lipoproteínas de baja densidad (LDL), trastornos lipídicos, y enfermedades hepáticas tales como NASH (esteatohepatitis no alcohólica), NAFLD (enfermedad del hígado graso no alcohólica) y cirrosis hepática.

En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico para su uso en el tratamiento de diabetes, hiperglucemia, diabetes gestacional, obesidad, dislipidemia e hipertensión.

En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico para su uso en el tratamiento de diabetes.

En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico, para su uso en el tratamiento de hiperglucemia.

En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico para su uso en el tratamiento de obesidad.

En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico, para su uso en el tratamiento de dislipidemia.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en terapia.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en terapia para el tratamiento de muchas enfermedades o trastornos asociados a GPR120.

En otra realización, la presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de múltiples enfermedades o trastornos asociados a GPR120.

En otra realización, la presente divulgación proporciona un procedimiento para el tratamiento de múltiples enfermedades o trastornos asociados a GPR120, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer y un segundo agente terapéutico, en el que el primer agente terapéutico es un compuesto de la presente invención. Preferentemente, el segundo agente terapéutico, por ejemplo, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-IV (DPP4) (por ejemplo, un miembro seleccionado de saxagliptina, sitagliptina, linagliptina, vildagliptina y alogliptina).

En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y un agente o agentes terapéuticos adicionales para el uso simultáneo, por separado o secuencial en terapia.

En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y un agente o agentes terapéuticos adicionales para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de múltiples enfermedades o trastornos asociados a GPR120.

En los casos en los que se desee, el compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con uno o más tipos diferentes de agentes antidiabéticos y/o uno o más tipos diferentes de agentes terapéuticos que se pueden administrar por vía oral en la misma forma farmacéutica, en una forma farmacéutica oral separada o mediante inyección. El otro tipo de agente antidiabético que se puede emplear opcionalmente junto con el modulador del receptor de GPR120 de la presente invención puede ser uno, dos, tres o más agentes antidiabéticos o agentes antihiperglucémicos que pueden administrarse por vía oral en la misma forma farmacéutica, en una forma farmacéutica oral separada o mediante inyección para producir un beneficio farmacológico adicional.

Los agentes antidiabéticos utilizados junto con el modulador del receptor de GPR120 de la presente invención incluyen, pero sin limitación, secretagogos de la insulina o sensibilizantes de la insulina, otros moduladores del receptor de GPR120 u otros agentes antidiabéticos. Estos agentes incluyen, pero sin limitación, inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DP4) (por ejemplo, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina y vildagliptina), biguanidas (por ejemplo, metformina y fenformina), sulfonilureas (por ejemplo, gliburida, glimepirida y glipizida), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, miglitol), agonistas de PPAPγ, tales como tiazolidindionas (por ejemplo, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas dobles de PPAR α/γ (por ejemplo, muraglitazar, peliglitazar, tesaglitazar y aleglitazar), activadores de glucoquinasa (por ejemplo, PF-04937319 y AMG-151), moduladores del receptor GPR119 (por ejemplo, MBX-2952, PSN821 y APD597), inhibidores del transportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2) (por ejemplo, dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina y remagliflozina), Agonistas del receptor de GPR40 (por ejemplo, TAK-875), análogos de amilina, tales como pramlintida y/o insulina.

El modulador del receptor de GPR120 de la presente invención también puede usarse opcionalmente junto con agentes para tratar complicaciones de la diabetes. Estos agentes incluyen inhibidores de PKC y/o inhibidores de AGE.

El modulador del receptor de GPR120 de la presente divulgación también pueden emplearse opcionalmente en combinación con uno o más agentes hipofágicos y/o de pérdida de peso, tales como dietilpropión, fendimetrazina, fentermina, orlistat, sibutramina, lorcaserina, pramlintida, topiramato, antagonistas de los receptores de MCHR1, oxintomodulina, naltrexona, péptido amilina, moduladores del receptor de NPY Y5, moduladores del receptor de NPY Y2, moduladores del receptor de NPY Y4, cetilistat, moduladores de los receptores de 5HT2c, Inhibidores de MGAT2 y similares. El modulador del receptor de GPR120 de la presente invención también se puede emplear junto con un agonista del receptor del péptido 1 análogo al glucagón (GLP-1 R), tal como exenatida, liraglutida, GLP-1(1-36) amida, GLP-1(7-36) amida, GLP-1(7-37), que pueden administrarse por inyección, por vía intranasal o mediante dispositivos transdérmicos o bucales.

La presente invención abarca todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención indicados en el presente documento. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. También ha de entenderse que cada elemento individual de las realizaciones es su propia realización independiente. Además, se entiende que cualquier elemento de una realización se combina con cualquiera y todos los demás elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

III. QUÍMICA

A lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado puede abarcar todos los estereoisómeros e isómeros ópticos y los racematos del mismo cuando existan dichos isómeros. El término “estereoisómero o estereoisómeros” se refiere a un compuesto o compuestos que tienen idéntica constitución química, pero que difieren en cuanto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio. A menos que se indique otra cosa, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas están dentro del ámbito de la presente invención. El término “quiral” se refiere a las moléculas que tienen la propiedad de no superposición de la imagen especular de su compañero, mientras que el término “aquiral” se refiere a moléculas que son superponibles sobre la imagen especular de su compañero. Las expresiones “mezcla racémica” y

“racemato” se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovistas de actividad óptica.

Muchos isómeros geométricos de dobles enlaces C=C, dobles enlaces C=N, sistemas de anillos y similares también pueden estar presentes en los compuestos, y todos estos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Se describen isómeros geométricos *cis* y *trans* (o *E* y Z) de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas.

Los presentes compuestos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas pueden prepararse por resolución de formas estereoisoméricas o por síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Se considera que todos los procesos usados para preparar los compuestos de la presente invención y los intermedios preparados con los mismos forman parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, pueden separarse por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Dependiendo de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutra) o de sal. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales están dentro del ámbito de la invención. Si así se desea, puede convertirse una forma de un compuesto en otra forma. Puede convertirse una base o un ácido libre en una sal; puede convertirse una sal en el compuesto libre u otra sal; puede separarse una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, la forma libre y las sales de los mismos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en las que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y, por consiguiente, se reordenan los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, se incluyen dentro de la invención.

A menos que se especifique lo contrario, se entiende que cualquier heteroátomo con valencias insatisfechas tiene átomos de hidrógenos suficientes para satisfacer las valencias.

Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "alquilo" o "alquileno" incluya grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como lineal que tengan el número de átomos de carbono especificado. Por ejemplo, "alquilo C_1 a C_6" o "alquilo C_{1-6}" representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con al menos un hidrógeno que está reemplazado por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, *t*-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo). Cuando se usa "alquilo C_0" o "alquileno C_0", se pretende indicar un enlace directo.

"Alquenilo" o "alquenileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo tanto de configuración lineal como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono y uno o más, preferentemente de uno a dos, dobles enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo C_2 a C_6" o "alquenilo C_{2-6}" (o alquenileno), está destinado a incluir grupos alquenilo C_2, C_3, C_4, C_5 y C_6. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3, pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo y 4-metil-3-pentenilo.

El término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Por ejemplo, "alcoxi C_1 a C_6" o "alcoxi C_{1-6}" (o alquiloxi), está destinado a incluir grupos alcoxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 y C_6. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y *t*-butoxi. De manera similar, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número de átomos de carbono indicado unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo, metil-S- y etil-S-.

"Halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. Se pretende que "haloalquilo” incluya grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número de átomos de carbono especificado, sustituidos con 1 o más halógenos. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo" que pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número de átomos de carbono especificado, sustituidos con 1 o más átomos de flúor.

"Haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C_{1-6}", está destinado a incluir grupos haloalcoxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 y C_6. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluorotoxi. De manera similar, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de azufre; por ejemplo, trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, incluyendo sistemas de anillo mono, bi o policíclicos. Por ejemplo, "cicloalquilo de C_3 a C_6" o "cicloalquilo C_{3-6}" pretende incluir grupos cicloalquilo C_3, C_4, C_5 y C_6. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y

norbornilo. Se incluyen en la definición de "cicloalquilo" los grupos cicloalquilo ramificados tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo. El término "cicloalquenilo" se refiere a grupos alquenilo ciclados. cicloalquenilo C_{4-6} pretende incluir grupos cicloalquenilo C_4, C_5 y C_6. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, pero sin limitación, ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

Como se usa en el presente documento, "carbociclo", "carbociclilo" o "residuo carbocíclico" pretende indicar cualquier anillo monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros o bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros estable, cualquiera de los cuales puede ser saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Los ejemplos de tales carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]biciclooctano, [4.3.0]biciclononano, [4.4.0]biciclodecano (decalina), [2.2.2]biciclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antracenilo y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se ha mostrado anteriormente, los anillos puenteados también están incluidos en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]biciclooctano). Los carbociclos preferidos, a menos que se especifique otra cosa, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, indanilo y tetrahidronaftilo. Cuando se usa el término "carbociclo", pretende incluir "arilo". Se produce un anillo puenteado cuando uno o más, preferentemente de uno a tres, átomos de carbono enlazan dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene puentes, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

Como se usa en el presente documento, la expresión "carbociclo bicíclico" o "grupo carbocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema de anillo carbocíclico estable de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo benzo condensado a un segundo anillo; y el segundo anillo es un anillo de carbono de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado. El grupo carbocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo carbocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Los ejemplos de un grupo carbocíclico bicíclico son, pero sin limitación, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo e indanilo.

Grupos "arilo" se refiere a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o bicíclicos, incluyendo, por ejemplo, fenilo y naftilo. Los restos arilo son bien conocidos y se describen, por ejemplo, en Lewis, R. J., ed., *Hawley's Condensed Chemical Dictionary,* 13ª Edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1997). "Arilo C_{6-10}" se refiere a fenilo y naftilo.

El término "bencilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo fenilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "heterociclo", "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" pretende indicar un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o policíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros estable que es saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S; y que incluye cualquier grupo policíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado con un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, $N \rightarrow O$ y $S(O)_p$, en el que p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en el que R es H u otro sustituyente, si se define). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que da como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos en el carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Un nitrógeno en el heterocíclico puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda 1, entes estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea más de 1. Cuando se usa el término "heterociclo", este pretende incluir heteroarilo.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azetidinilo, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, imidazolopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoílo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilendioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-

tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Los ejemplos de heterociclos de 5 a 10 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, benzoimidazolilo, 1H-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isatinoílo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo.

Los ejemplos de heterociclos de 5 a 6 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Como se usa en el presente documento, se pretende que la expresión "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" signifique un sistema de anillo heterocíclico estable de 9 a 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende un anillo heteroarilo de 5 miembros, un anillo heteroarilo de 6 miembros o un anillo benzo, cada uno condensado a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado y comprende un heterociclo de 5 miembros, un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (con la condición de que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclo).

El grupo heterocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda 1, estos heteroátomos no se encuentren adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor de 1.

Son ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico, pero sin limitación, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1H-indazolilo, benzoimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalinilo y 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo.

Como se usa en el presente documento, se pretende que la expresión "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" signifique hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un miembro de anillo heteroátomo tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano. Los grupos heteroarilo están sustituidos o sin sustituir. El átomo de nitrógeno está sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en el que R es H u otro sustituyente, si se define). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y $S(O)_p$, en el que p es 0, 1 o 2).

Los ejemplos de heteroarilos de 5 a 6 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo.

Como se usa en el presente documento, se pretende que la expresión "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" signifique hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un miembro de anillo heteroátomo tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano. Los grupos heteroarilo están sustituidos o sin sustituir. El átomo de nitrógeno está sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en el que R es H u otro sustituyente, si se define). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y $S(O)_p$, en el que p es 0, 1 o 2).

Los ejemplos de heteroarilos de 5 a 6 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo.

Los anillos con puentes también se incluyen en la definición de heterociclo. Se produce un anillo puenteado cuando uno o más, preferentemente de uno a tres, átomos (es decir, C, O, N o S) enlazan dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos puenteados incluyen, pero sin limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo de carbono-nitrógeno. Nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene puentes, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

El término "contraión" se usa para representar una especie cargada negativamente tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato o una especie cargada positivamente tal como sodio (Na+), potasio (K+), calcio (Ca^{2+}), amonio (R_nNH_m+ donde n = 0-4 y m = 0-4) y similares.

Cuando se usa un anillo punteado dentro de una estructura de anillo, esto indica que la estructura de anillo puede estar saturada, parcialmente saturada o insaturada.

Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo protector de amina" significa cualquier grupo conocido en la técnica de síntesis orgánica para la protección de grupos amina que sea estable a un agente reductor de éster, una hidrazina disustituida, R4-M y R7-M, un nucleófilo, un agente reductor de hidrazina, un activador, una base fuerte, una base de amina impedida y un agente de ciclación. Dichos grupos protectores de amina que encajan en estos criterios incluyen los enumerados en Wuts, P. G. M. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis,* 4ª Edición, Wiley (2007) y *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology,* Vol. 3, Academic Press, Nueva York (1981). Los ejemplos de grupos protectores de amina incluyen, pero sin limitación, los siguientes: (1) los de tipo acilo, tales como formilo, trifluoroacetilo, ftalilo y p-toluenosulfonilo; (2) los de tipo carbamato aromático, tales como benciloxicarbonilo (Cbz) y benciloxicarbonilo sustituidos, 1-(p-bifenil)-1-metiletoxicarbonilo y 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc); (3) los de tipo carbamato alifático, tales como *terc*-butiloxicarbonilo (Boc), etoxicarbonilo, diisopropilmetoxicarbonilo y aliloxicarbonilo; (4) los tipo alquil carbamato cíclicos tales como ciclopentiloxicarbonilo y adamantiloxicarbonilo; (5) los tipo alquilo tales como trifenilmetilo y bencilo; (6) trialquilsilano tal como trimetilsilano; (7) los tipo que contienen tiol tales como feniltiocarbonilo y ditiasuccinoílo; y (8) los de tipo alquilo, tales como trifenilmetilo, metilo y bencilo; y los de tipo alquilo sustituidos, tales como 2,2,2-tricloroetilo, 2-feniletilo y *t*-butilo; y los de tipo trialquilsilano, tales como trimetilsilano.

Como se cita en el presente documento, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido con un grupo distinto de hidrógeno, con la condición de que las valencias normales se mantengan y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Los dobles enlaces de anillo, como se usa en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos adyacentes en el anillo (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

En los casos donde hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los compuestos de la presente invención, estos pueden convertirse en N-óxidos por tratamiento con un agente de oxidación (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de esta invención. Por lo tanto, se considera que los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados cubren tanto el nitrógeno mostrado como su derivado N-óxido (N→O).

Cuando aparece cualquier variable más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-3 R, entonces dicho grupo puede sustituirse opcionalmente con hasta tres grupos R y cada vez que aparece R se selecciona independientemente a partir de la definición de R.

Cuando se muestra un enlace a un sustituyente que cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo del anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo en el que se une dicho sustituyente al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede unirse a través de cualquier átomo en dicho sustituyente.

Solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y/u otro problema o complicación, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

Los compuestos de la presente realización pueden formar sales que también están dentro del alcance de esta invención. A menos que se especifique lo contrario, se entiende que las referencias a un compuesto inventivo incluyen referencias a una o más sales del mismo. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, pueden ser útiles otras sales, por ejemplo, en las etapas de aislamiento o purificación, que pueden

emplearse durante la preparación y, por lo tanto, están contempladas dentro del alcance de la invención.

Como se usa en el presente documento, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto parental se modifica preparando sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico e isetiónico y similares.

Pueden sintetizarse las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos; en general, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en Allen, L. V., Jr., ed.; *Remington: The Science and Practice of Pharmacy,* 22ª edición, Pharmaceutical Press, Londres, RU (2012).

Además, los compuestos de fórmula I pueden tener formas de profármaco. Cualquier compuesto que se convertirá *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo *(*es decir, un compuesto de fórmula I) es un profármaco dentro del alcance y el espíritu de la invención. En la técnica se conocen bien diversas formas de profármacos. Para ejemplos de tales derivados de profármaco, véase:

a) Bundgaard, H., ed., *Design of Prodrugs,* Elsevier (1985) y Widder, K. et al., ed., *Methods in Enzymology,* 112: 309-396, Academic Press (1985);
b) Bundgaard, H., Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", *A Textbook of Drug Design and Development,* págs. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. *et al*., ed., Harwood Academic Publishers (1991);
c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.,* 8:1-38 (1992);
d) Bundgaard, H. et al., *J. Pharm. Sci.,* 77:285 (1988);
e) Kakeya, N. et al., *Chem. Pharm. Bull.,* 32:692 (1984);
f) Rautio, J. et al., *Nature Rev. Drug Discovery,* 7:255-270 (2008) y
g) Rautio, J., ed., *Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry),* vol. 47, Wiley-VCH (2011).

Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos al hidrolizarse en el cuerpo para producir los compuestos de fórmula I en sí mismos. Dichos profármacos se administran preferentemente por vía oral, ya que la hidrólisis en muchos casos se produce principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. Puede usarse administración parenteral cuando el éster es activo por sí mismo o en aquellos casos en los que la hidrólisis se produce en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de compuestos de fórmula I incluyen alquilo C_{1-6}, alquilbencilo C_{1-6}, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6} *(*por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), alcoxicarboniloxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metoxicarbonil-oximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo), y otros ésteres fisiológicamente utilizables bien conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de penicilina y cefalosporina. Tales ésteres pueden prepararse por técnicas convencionales conocidas en la técnica.

La preparación de profármacos se conoce bien en la técnica y se describe en, por ejemplo, King, F. D., ed., *Medicinal Chemistry: Principles and Practice,* The Royal Society of Chemistry, Cambridge, R. U. segunda edición, (reproducido en 2006); Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology,* VCHA y Wiley-VCH, Zúrich, Suiza (2003); Wermuth, C. G., ed., *The Practice of Medicinal Chemistry,* Tercera Edición, Academic Press, San Diego, CA (2008).

La presente invención pretende incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los compuestos precursores. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico, pero números másicos diferentes. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C. Pueden prepararse compuestos marcados isotópicamente de la invención generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procesos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo.

El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de disolvente, ya sea orgánico o inorgánico. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En

ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorpora una o más moléculas de disolvente a la red cristalina del sólido cristalino. Las moléculas de disolvente en el solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o una disposición no ordenada. El solvato puede comprender una cantidad tanto estequiométrica como no estequiométrica de las moléculas de disolvente. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los solvatos a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.

Tal como se usa en el presente documento, “polimorfos” se refiere a una forma o formas cristalinas que tienen la misma estructura/composición química, pero diferentes disposiciones espaciales de las moléculas y/o los iones que forman los cristales. Los compuestos de la presente invención pueden proporcionarse en forma de sólidos amorfos o de sólidos cristalinos. Puede emplearse liofilización para proporcionar el compuesto de la presente invención en forma de un sólido.

Las abreviaturas como se usan en el presente documento, se definen de la siguiente manera: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "ºC" para grados Celsius, "equiv." para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "µl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o min, "h" para hora o h, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "kpa, (psi)" para kilopascal (libras por pulgada cuadrada), "conc." para concentrado, "ac" para "acuoso", "sat." para saturado, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "EM" o "Espec. Masas" para espectrometría de masas, "IEN" para espectroscopía de masas con ionización por electronebulización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "CLEM" para cromatografía líquida y espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "[M-H]" para masa precursora menos un protón, "HPLC FI" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía en capa fina, "RMN" para espectroscopia de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopía nuclear de efecto Overhauser, "^{1}H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuadruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hercio y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son denominaciones estereoquímicas familiares para un experto en la materia.

Me	metilo
Et	etilo
Pr	propilo
i-Pr	isopropilo
Bu	butilo
i-Bu	isobutilo
t-Bu	*terc*-butilo
Ph	fenilo
Bn	bencilo
Hex	hexanos
MeOH	metanol
EtOH	etanol
i-PrOH o IPA	isopropanol
AcOH o HOAc	ácido acético
Ag_2CO_3	carbonato de plata
AgOAc	acetato de plata
AgOTf	triflato de plata
$CDCl_3$	deutero-cloroformo
$CHCl_3$	cloroformo
cDNA	ADN complementario
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DMF	dimetil-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
EtOAc	acetato de etilo
Et_2O	éter dietílico
$AlCl_3$	cloruro de aluminio
Boc	*terc*-butiloxicarbonilo
CH_2Cl_2	diclorometano
CH_3CN o MeCN o ACN	Acetonitrilo
Cs_2CO_3	carbonato de cesio
HCl	ácido clorhídrico
H_2SO_4	ácido sulfúrico
K_2CO_3	carbonato potásico
KCN	cianuro potásico
mCPBA o m-CPBA	ácido *meta*-cloroperbenzoico
Pd/C	paladio sobre carbono

$PhSO_2Cl$	cloruro de bencenosulfonilo
i-Pr_2Net	diisopropiletilamina
$(Ph_3P)_4Pd$	Tetrakis(trifenilfosfina)paladio
Ph_3P	trifenilfosfina
PS	poliestireno
SiO_2	óxido de sílice/gel de sílice
$SnCl_2$	cloruro de estaño (II)
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anhídrido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
$TMSCHN_2$	(diazometil)trimetilsilano
KOAc	acetato de potasio
Grubbs II	(1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinil-iden)dicloro(fenilmetilen)(triciclohexilfosfin)rutenio
$MgSO_4$	sulfato de magnesio
MsCl	cloruro de metanosulfonilo
MsOH or MSA	ácido metilsulfónico
NaCl	cloruro sódico
NaH	hidruro sódico
$NaHCO_3$	bicarbonato sódico
NaOH	hidróxido sódico
Na_2SO_3	sulfito sódico
Na_2SO_4	sulfato sódico
NH_3	amoniaco
NH_4Cl	cloruro de amonio
NH_4OH	hidróxido de amonio

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias formas conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos más adelante, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de química orgánica sintética o por variaciones de los mismos según apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente o una mezcla de disolventes adecuada para los reactivos y materiales empleados y adecuada para que las transformaciones se lleven a cabo. Los expertos en la técnica de síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en la molécula debe ser consistente con las transformaciones propuestas. Esto requerirá en ocasiones una valoración para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso concreto frente a otro para obtener un compuesto deseado de la presente invención.

Los nuevos compuestos de la presente invención pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en la presente sección. También, en la descripción de los métodos sintéticos descritos a continuación, se entenderá que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, temperatura de reacción, la duración del experimento y los procedimientos de elaboración, se seleccionan para ser condiciones estándar para esa reacción, que deben ser fácilmente reconocibles por un experto en la técnica. Las restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la técnica y entonces deben usarse métodos alternativos.

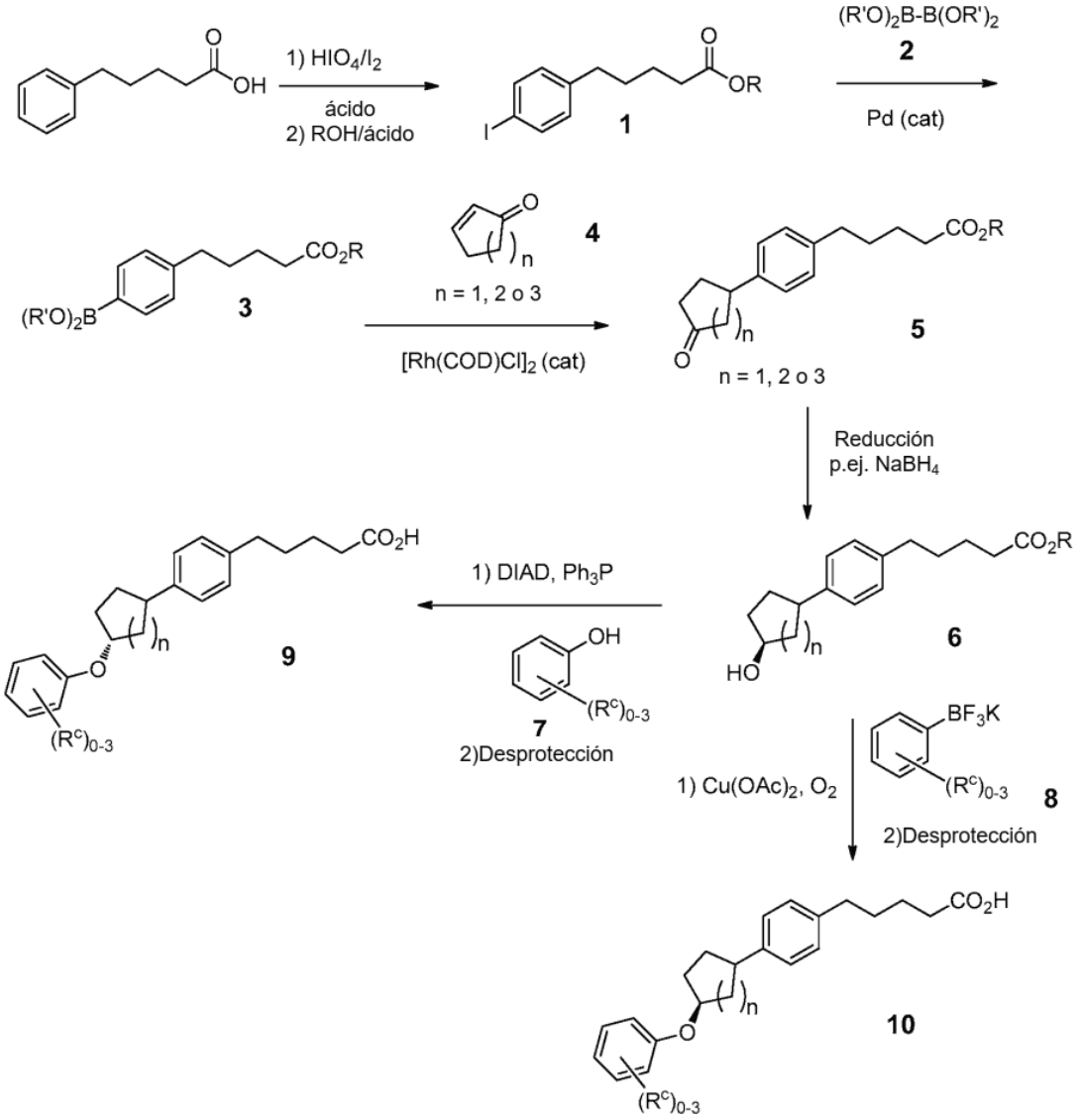
SÍNTESIS

Pueden prepararse los compuestos de Fórmula (I) mediante los procesos a modo de ejemplo descritos en los siguientes esquemas y ejemplos funcionales, así como en procedimientos relevantes publicados en la literatura que son usados por un experto en la materia. Los reactivos y procedimientos a modo de ejemplo para estas reacciones aparecen a partir de ahora en el presente documento y en los ejemplos de trabajo. La protección y la desprotección en los procesos que siguen pueden llevarse a cabo por procedimientos habitualmente conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Wuts, P. G. M. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis,* cuarta edición, Wiley (2007)). Se encuentran métodos generales de síntesis orgánica y transformación de grupos funcionales en: Trost, B. M. et al., ed., *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry,* Pergamon Press, Nueva York, NY (1991); Smith, M. B. et al., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure,* sexta edición, Wiley & Sons, Nueva York, NY (2007); Katritzky, A. R. et al., ed., *Comprehensive Organic Functional Groups Transformations II,* segunda edición, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (2004); Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations,* VCH Publishers, Inc., Nueva York, NY (1999) y las referencias en los mismos.

El esquema 1 describe la síntesis de los ácidos ariloxicicloalquil-fenilpentanoicos 9 y 10. _El ácido fenilpentanoico se yoda (HIO_4H_2), seguido de esterificación para dar el éster del ácido 4-yodofenilpentanoico 1. La borilación catalizada por paladio (por ejemplo, J. Org. Chem., 60: 7508 (1995)) de 1 con un éster bis-boronato 2 proporcionó el éter fenil

boronato 3 correspondiente. La adición 1,4-conjugada catalizada por rodio (por ejemplo, Tetrahedron, 68: 1606 (2012)) del boronato 3 a una ciclo-2-alquenona 4 apropiada (n = 1-3) proporcionó las alcanonas 3-aril-sustituidas 5 apropiadas. La reducción (por ejemplo, $NaBH_4$) de las alcanonas 5 proporcionó los alcoholes 6 correspondientes en forma de una mezcla de isómeros (estereoquímica S del alcohol arbitrariamente representada en el esquema 1). Los alcoholes 6 se hacen reaccionar después con fenoles sustituidos 7 en una reacción de Mitsunobu (Chem. Rev., 109: 2551 (2009)) con inversión de la estereoquímica del alcohol para proporcionar los ésteres aril éteres correspondientes, que se desprotegen para proporcionar los ácidos ariloxi-cicloalquil-fenilpentanoicos 9 deseados. Como alternativa, los alcoholes 6 experimentan una reacción de acoplamiento catalizada por cobre con trifluoroboratos de arilo sustituidos 8 (por ejemplo, Org. Lett., 5: 1381 (2003)) con retención de la estereoquímica del alcohol, seguido de desprotección del éster para proporcionar los ácidos ariloxicicloalquil-fenilpentanoicos 10 deseados.

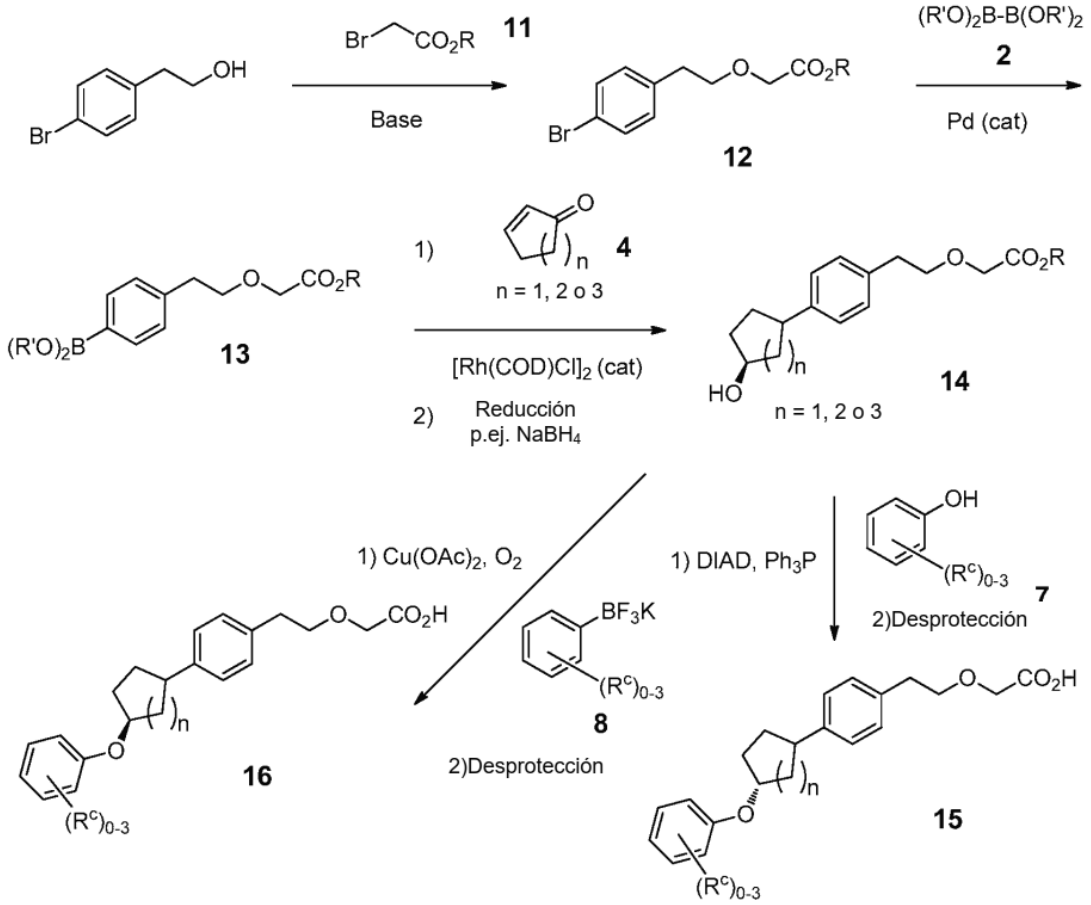
Esquema 1



El esquema 2 describe la síntesis de los ácidos ariloxi-cicloalquil-fenil-3-oxipentanoicos 15 y 16. Se alquila el 4-bromo-feniletanol con un éster α-bromoacetato 11 apropiado para proporcionar el éster del ácido oxiacético 12. La borilación catalizada por paladio (por ejemplo, J. Org. Chem., 60: 7508 (1995)) de 12 con un éster bis-boronato 2 apropiado proporcionó el éster fenil boronato 13 correspondiente. La adición 1,4-conjugada catalizada por rodio (por ejemplo, Tetrahedron, 68: 1606 (2012)) del boronato 13 a una ciclo-2-alquenona apropiada 4 (n = 1-3), seguida de reducción (por ejemplo, $NaBH_4$) proporcionó los cicloalcanoles 3-aril-sustituidos 14 correspondientes en forma de una mezcla de isómeros (estereoquímica S del alcohol arbitrariamente representada en el esquema 2). Los alcoholes 14 se hacen reaccionar después con los fenoles sustituidos 7 en una reacción de Mitsunobu (Chem. Rev., 109: 2551 (2009)) con inversión de la estereoquímica del alcohol para proporcionar los aril éteres correspondientes, que se desprotegen para proporcionar los ácidos ariloxi-cicloalquil-fenil-3-oxi-pentanoicos 15. Como alternativa, los

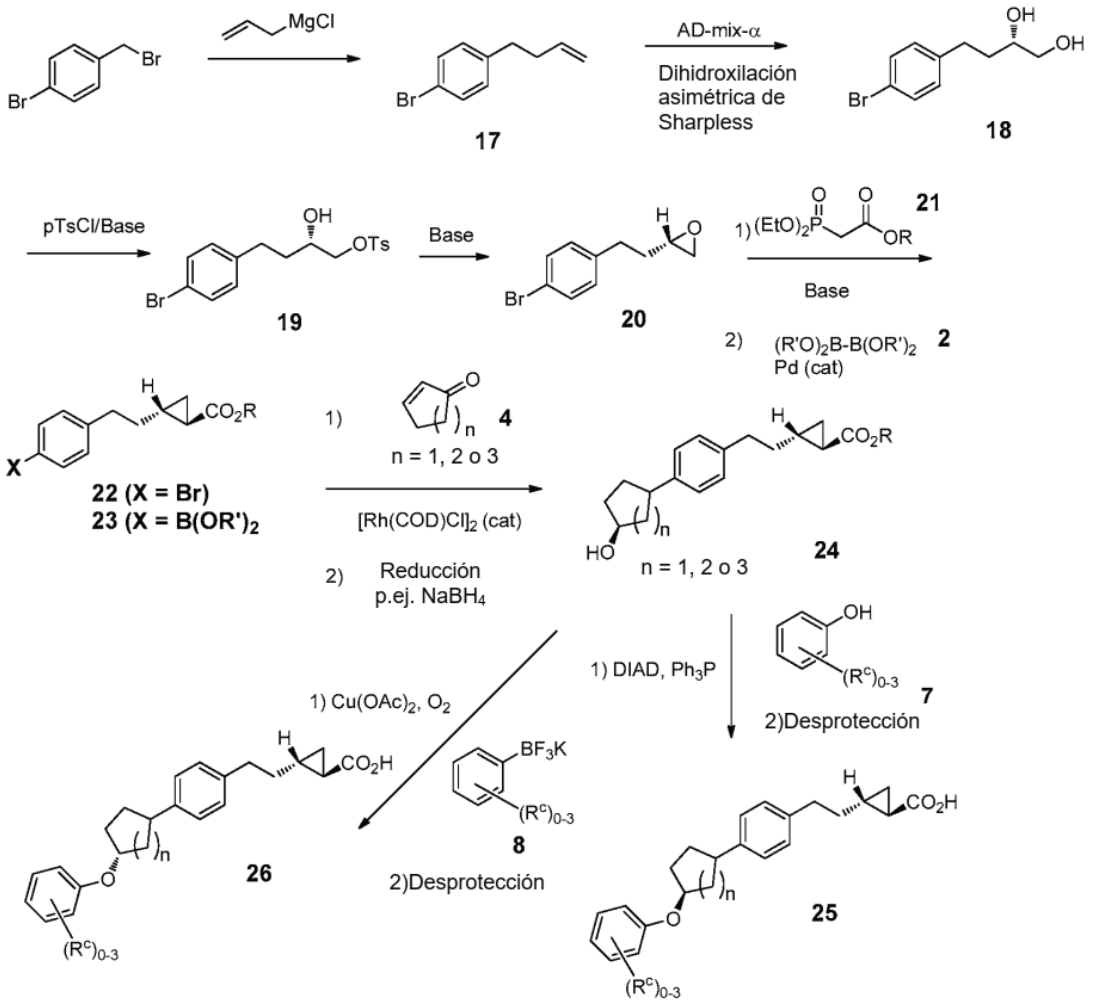
alcoholes 14 experimentan una reacción de acoplamiento catalizada por cobre con trifluoroboratos de arilo sustituidos 8 (por ejemplo, Org. Lett., 5: 1381 (2003)) para dar los aril éteres correspondientes (con retención de la estereoquímica del alcohol) seguido de desprotección del éster para proporcionar los ácidos ariloxi-cicloalquil-fenil-3-oxi-pentanoicos 16.

Esquema 2



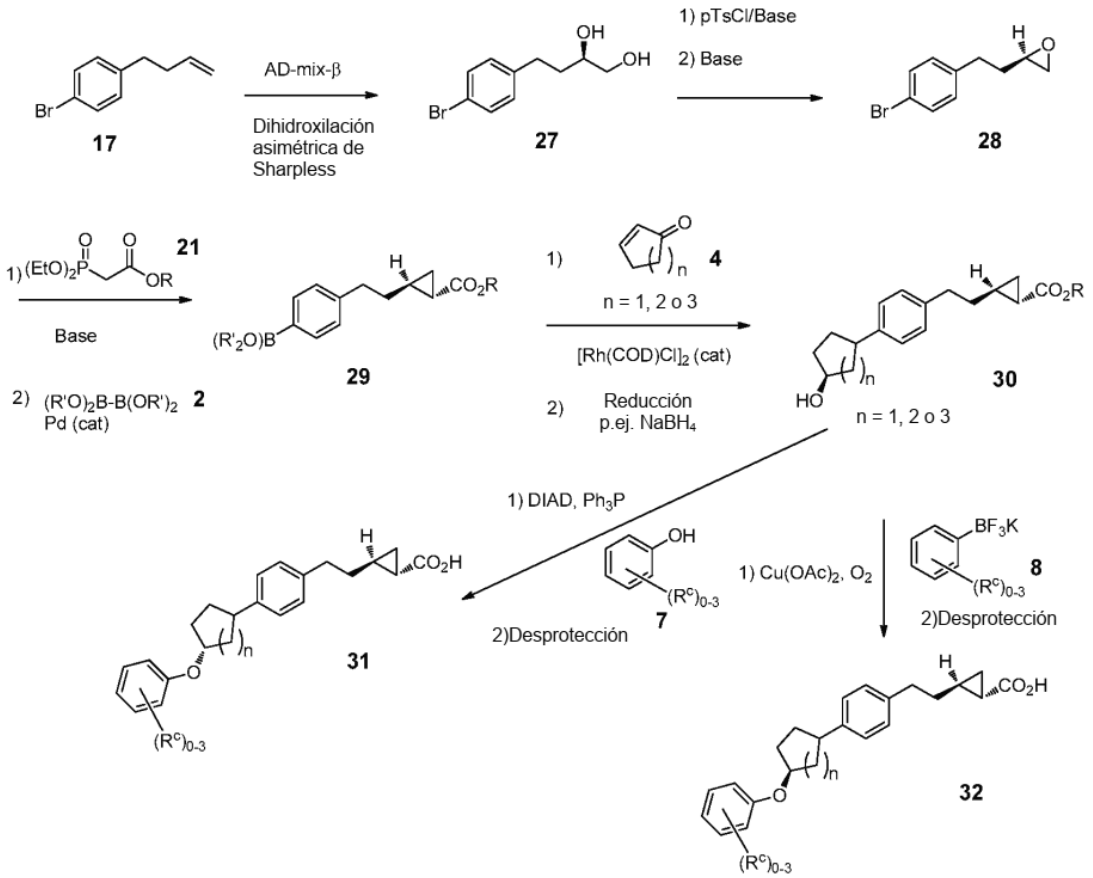
El esquema 3 describe la síntesis de los ácidos (1R,2R)-2-ciclopropanocarboxílicos 25 y 26. Se acopla bromuro de 4-bromo-bencilo con cloruro de alil magnesio (por ejemplo, documento WO 2008/001134, p. 73) para dar el fenil buteno 17. La dihidroxilación asimétrica de Sharpless (por ejemplo, Organic Reactions, 66: 109-625 (2005)) usando AD-mix-α $(DHQ)_2PHAL$ como ligando) proporciona preferentemente (S) diol 18. La reacción preferente del diol 18 con cloruro de p-toluenosulfonilo (1 equivalente) en el alcohol primario proporciona el monotosilato 19, que experimenta desplazamiento intramolecular SN_2 para dar el (S)-epóxido 20 tras tratar con una base apropiada. La reacción del (S)-epóxido 20 con un éster fosfonato 21 apropiado en condiciones básicas (por ejemplo, Org. Process Res. Dev., 6: 618 (2002) y Org. Biomol. Chem., 10: 6987 (2012)) proporciona el éster del ácido (1R,2R)-2-(4-bromofenetil)ciclopropanocarboxílico 22. La borilación catalizada por paladio (por ejemplo, J. Org. Chem., 60: 7508 (1995)) del bromuro 22 con un éster bis-boronato 2 para proporcionar el éster boronato 23 correspondiente. La adición 1,4-catalizada por rodio (por ejemplo, Tetrahedron, 68: 1606 (2012)) del boronato 23 a una ciclo-2-alquenona 4 apropiada (n = 1-3) seguida de reducción (por ejemplo, $NaBH_4$) proporcionó los cicloalcanoles 3-aril-sustituidos 24 en forma de una mezcla de isómeros (estereoquímica S del alcohol arbitrariamente representada en el esquema 3). Los alcoholes 24 se hacen reaccionar después con fenoles sustituidos 7 en una reacción de Mitsunobu (Chem. Rev., 109: 2551 (2009)) con inversión de la estereoquímica del alcohol para proporcionar los aril éteres correspondientes, que se desprotegen para proporcionar los ácidos (1R,2R)-2-ciclopropanocarboxílicos 25. Como alternativa, los alcoholes 24 experimentan una reacción de acoplamiento catalizada por cobre con trifluoroboratos de arilo sustituidos 8 (por ejemplo, Org. Lett., 5: 1381 (2003)) para dar los aril éteres correspondientes (con retención de la estereoquímica del alcohol) seguido de desprotección del éster para proporcionar los ácidos (1R,2R)-2-ciclopropanocarboxílicos 26 deseados.

Esquema 3



El esquema 4 muestra la síntesis de los ácidos (1S,2S)-2-ciclopropanocarboxílicos isoméricos 31 y 32. La dihidroxilación asimétrica de Sharpless (por ejemplo, Organic Reactions, 66: 109-625 (2005)) del fenilbuteno 17 usando AD-mix-β [(DHQD)2PHAL como ligando] proporciona preferentemente (R) diol 27. La monotosilación preferente del diol 18 con cloruro p-toluenosulfónico (1 equivalente) el alcohol primario proporciona el monotosilato que experimenta desplazamiento intramolecular SN2 mediada por base para dar el (R)-epóxido 28. La reacción del (R)-epóxido 28 con un éster fosfonato 21 en condiciones básicas (por ejemplo, Org. Process Res. Dev., 6: 618 (2002) y Org. Biomol. Chem., 10: 6987 (2012)) proporciona el éster del ácido (1S,2S)-2-(4-bromofenetil)ciclopropanocarboxílico , que se convierte en el fenil boronato 29 correspondiente (por ejemplo, J. Org. Chem., 60: 7508 (1995)). La adición 1,4-conjugada catalizada por rodio (por ejemplo, Tetrahedron, 68: 1606 (2012)) del boronato 29 a una ciclo-2-alquenona apropiada 4 (n = 1-3) seguida por reducción (por ejemplo, $NaBH_4$) proporcionó los cicloalcanoles 3-aril-sustituidos 30 correspondientes en forma de una mezcla de isómeros (estereoquímica S del alcohol arbitrariamente representada en el esquema 4). Los alcoholes 30 se hacen reaccionar después los fenoles sustituidos 7 en una reacción de Mitsunobu (Chem. Rev., 109: 2551 (2009)) con inversión de la estereoquímica del alcohol para proporcionar los aril éteres correspondientes, que se desprotegen para proporcionar los ácidos (1S,2S)-2-ciclopropanocarboxílico s 31. Como alternativa, los alcoholes 30 experimentan una reacción de acoplamiento catalizada por cobre con los trifluoroboratos de arilo sustituidos 8 (por ejemplo, Org. Lett., 5: 1381 (2003)) para dar los aril éteres correspondientes (con retención de la estereoquímica del alcohol) seguido de desprotección del éster para proporcionar los ácidos (1S,2S)-2-ciclopropanocarboxílico s 32 deseados.

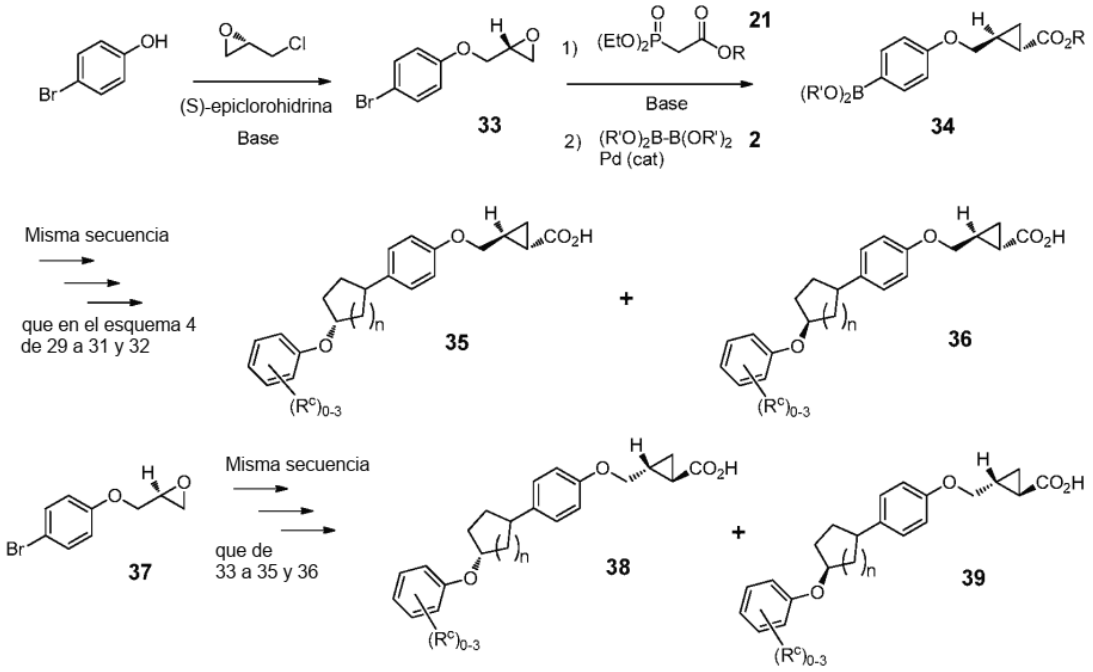
Esquema 4



El esquema 5 muestra la síntesis de los ácidos fenoxi(1S,2S)-2-ciclopropanocarboxílico s 35, 36 y los ácidos fenoxi(1R,2R)-2-ciclopropanocarboxílico s 38 y 39. La reacción de 4-bromo-fenol con (S)-epiclorhidrina proporciona el (R)-epóxido 33. La reacción del (R)-epóxido 33 con un éster fosfonato 21 en condiciones básicas (por ejemplo, Org. Process Res. Dev., 6: 618 (2002) y Org. Biomol. Chem., 10: 6987 (2012)) proporciona el éster del ácido fenoxi(1S,2S)-2-ciclopropanocarboxílico , que se convierte en el fenil boronato 34 correspondiente mediante borilación mediada por Pd (por ejemplo, J. Org. Chem., 60: 7508 (1995)). El fenil boronato 34 se hace pasar por la secuencia sintética idéntica a la de la conversión del fenil boronato 29 a los ácidos aril éter ciclopropilo isoméricos 31 y 32 en el esquema 4 para proporcionar los correspondientes ácidos isómeros fenoxi(1S,2S)-2-ciclopropanocarboxílico s 35 y 36 deseados.

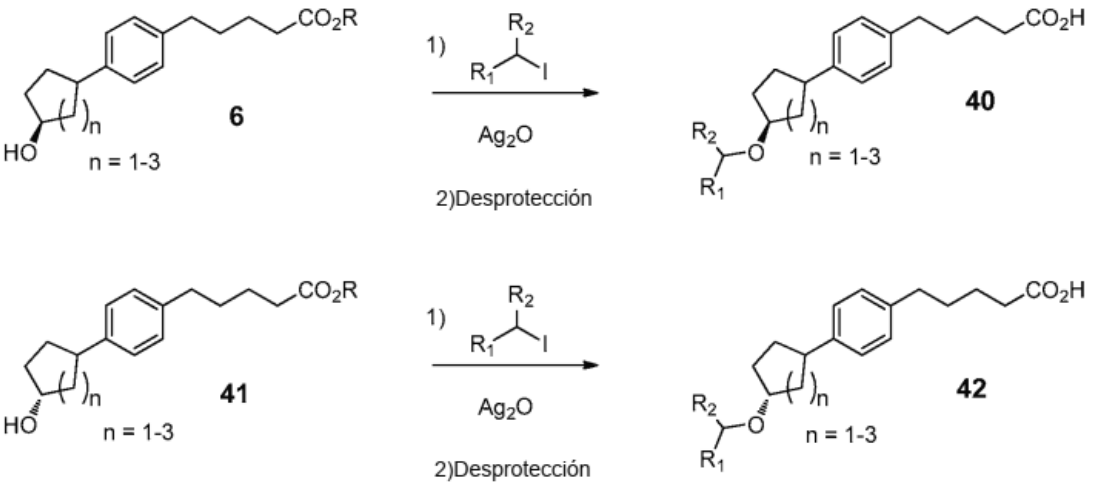
De una manera análoga, la reacción mediada por base de 4-bromo-fenol con (R)-epiclorohidrina proporciona el (S)-epóxido 37 correspondiente. El (S)-epóxido 7 se hace pasar después por la misma secuencia sintética que la usada para la conversión de 33 a los ácidos (1S,2S)-2-ciclopropanocarboxílico s 35 y 36, para proporcionar los ácidos fenoxi(1R,2R)-2-ciclopropanocarboxílico s 38 y 39 deseados.

Esquema 5



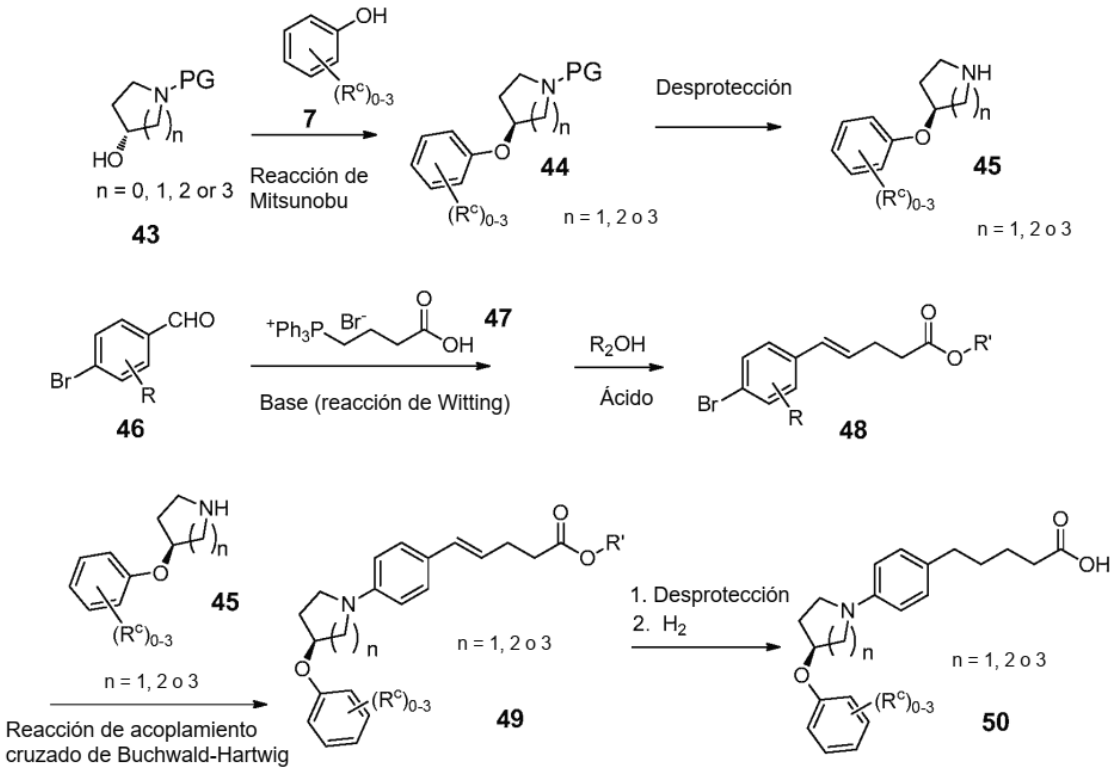
El esquema 6 muestra la síntesis de los ácidos alquil éter enantioméricos 40 y 42. El isómero de cicloalcanol 6 (estereoquímica absoluta arbitrariamente representada) se alquila con un yoduro secundario en presencia de una sal de plata (por ejemplo., Ag_2O), seguido de desprotección del éster para dar los ácidos alquil éter 40. El enantiómero de cicloalcanol opuesto 41 experimenta la misma secuencia de dos etapas alquilación/desprotección, para proporcionar los ácidos alquil éter 42 correspondientes que son los enantiómeros de los ácidos 40.

Esquema 6



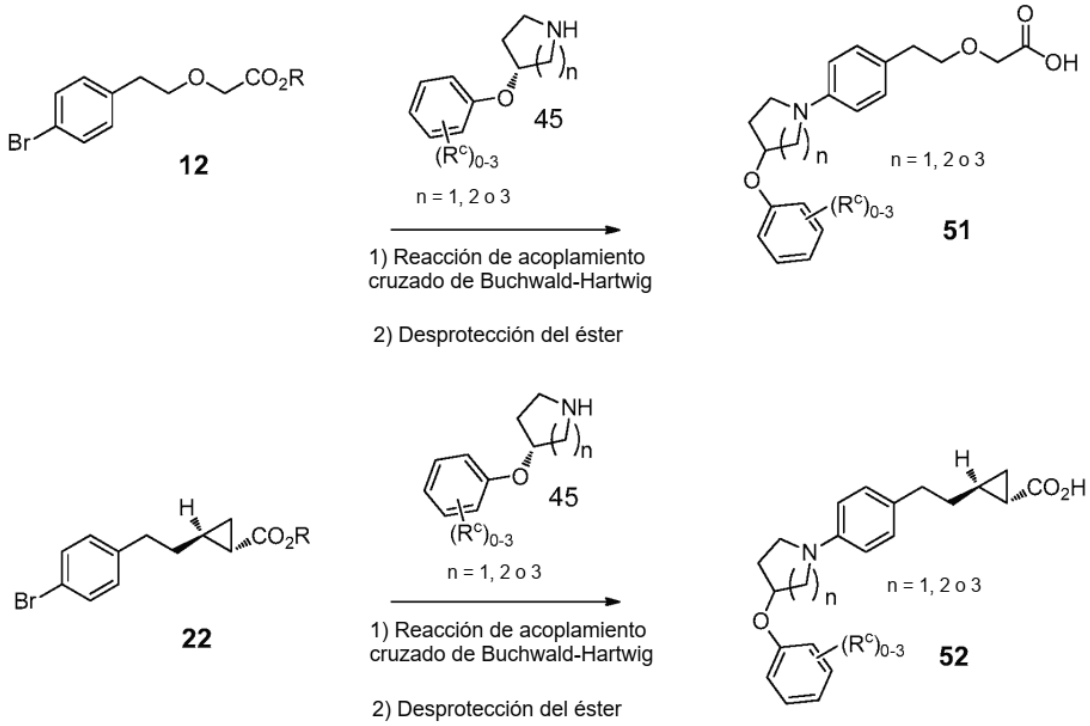
El esquema 7 describe la síntesis de los ácidos ariloxicicloamino-fenilpentanoicos 50. Los alcoholes de cicloalquilamina protegidos (por ejemplo, N-Boc o N-Cbz) 43 (configuración R mostrada arbitrariamente) experimentan una reacción de Mitsunobu (Chem. Rev., 109: 2551 (2009)) con inversión de la estereoquímica para dar los aril éteres 44 correspondientes, que se desprotegen en condiciones de hidrogenación o ácidas para las aril éter cicloalquilaminas 45. Los aril aldehídos 46 se hacen reaccionar con una sal de fosfonio 47 apropiada en condiciones de Wittig seguido de protección del ácido carboxílico para proporcionar el éster de bromuro de arilo 48. El bromuro de arilo 48 se hace reaccionar con la cicloalquilamina 45 en condiciones de acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig (Adv. Synth. Catalysis, 346: 1599 (2004)) para proporcionar la cicloalquilamina de N-arilo 49 correspondiente, que experimenta después desprotección del éster seguida de hidrogenación de alqueno para proporcionar los ácidos de N-aril cicloalquilamina 50.

Esquema 7



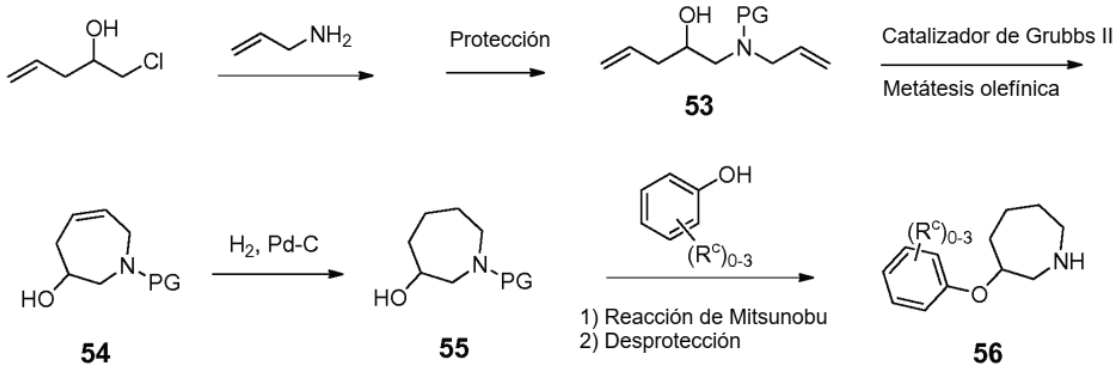
El esquema 8 describe de forma similar la síntesis de los ácidos N-aril α-oxiacéticos 51 y los ácidos N-aril α,β-ciclopropilo 52 correspondientes. Los ácidos N-aril α-oxiacéticos 51 se sintetizan mediante la reacción de Buchwald-Hartwig de las cicloalquilaminas 45 con el éster del ácido bromofenil oxiacético 12 seguido de desprotección del éster. De manera similar, los ácidos N-aril α,β-ciclopropilo 52 se sintetizan mediante la reacción de Buchwald-Hartwig de las cicloalquilaminas 45 con los ésteres del ácido bromo-fenil α,β-ciclopropilo 22 seguido de la desprotección del éster.

Esquema 8



El esquema 9 describe la síntesis de los 3-ariloxi azapanos 56 (cicloalquil aminas 45, en donde n = 3). El 1-cloropent-4-en-2-ol se hace reaccionar con alil amina y la posterior protección selectiva de la amina secundaria (por ejemplo, tal como N-Boc) proporcionó el amino alcohol dieno protegido 53. La metátesis olefínica (Tetrahedron, 60: 7117 (2004)) del dieno 53 usando, por ejemplo, catalizador Grubbs II, proporciona la cicloalquenil amina 54. La hidrogenación del alqueno proporciona el 3-hidroxiazepano 55, que experimenta una reacción de Mitsunobu (Chem. Rev., 109: 2551 (2009)) con inversión del alcohol seguida de desprotección de la amina para proporcionar son 3-ariloxi azepanos 56 deseados.

Esquema 9



IV. BIOLOGÍA

La diabetes mellitus es una enfermedad grave que afecta a más de 100 millones de personas en todo el mundo. Se diagnostica como un grupo de trastornos caracterizados por anomalías en la homeostasis de la glucosa, que da como resultado una glucosa en sangre elevada. La diabetes es un síndrome con componentes metabólicos, vasculares y neuropáticos interrelacionados. La anomalía metabólica se caracteriza generalmente por hiperglucemia y alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas causadas por la secreción de insulina ausente o reducida y / o una secreción ineficaz de insulina. El síndrome vascular consiste en anomalías en los vasos sanguíneos que conducen a complicaciones cardiovasculares, retinianas y renales. Las anomalías en los sistemas nerviosos autónomo y periférico también son parte del síndrome diabético. Sorprendentemente, la diabetes es la cuarta causa principal de muerte global por enfermedad, la principal causa de insuficiencia renal en los países desarrollados, la principal causa de pérdida de visión en países industrializados, y tiene el mayor aumento de la prevalencia en los países en vías de desarrollo.

La diabetes de tipo 2, que representa el 90 % de los casos de diabetes, se caracteriza por una resistencia a la insulina creciente asociada a una secreción de insulina inadecuada después de un periodo de hiperinsulinemia compensatoria. Los motivos del fallo secundario de las células β no se conocen completamente. Se ha teorizado el daño adquirido o el agotamiento de los islotes pancreáticos y/o factores genéticos que producen susceptibilidad a la insuficiencia secretora de los islotes.

Recientemente, se ha indicado que cinco GPCR (FFAR1 (GPR40), FFAR2 (GPR43), FFAR3 (GPR41), GPR84 y GPR120) reconocen los ácidos grasos libres, FFAR1, reconoce ácidos grasos de cadena media-larga como el ácido palmítico y el ácido linoleico. FFAR2 y FFAR3 reconocen ácidos grasos de cadena corta como el acetato y butirato, mientras que GPR84 reconoce ácidos grasos de cadena media como el ácido láurico. GPR120 reconoce ácidos grasos de cadena larga, especialmente EPA y DHA (Im, *Progress in Lipid Research,* 51:232-237 (2012)). GPR120 se ha detectado en macrófagos, células dendríticas, adipocitos, células claras en el epitelio bronquiolo y células L enteroendocrinas en el colon (Miyauchi y col., *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol.,* 379:427-434 (2009)). Se investigó el mecanismo antiinflamatorio de los ácidos grasos omega-3 que utilizan ratones defectivos para GPR120 (Oh y col., *Cell,* 142:687-698 (2010)). Sugirieron que la activación de GPR120 por DHA interacciona con TAB1 a través de la b-arrestina-2, y que esta interacción interrumpe la activación de TAK1 por LPS o TNF-alfa, suprimiendo las respuestas inflamatorias a través de NF-κB y JNK en macrófagos y células dendríticas (Oh y col., *Cell,* 142:687-698 (2010)). Además, se demostró que la activación de GPR120 aumenta la captación de glucosa inducida por la insulina en los tejidos adiposos a través de las proteínas Gq / 11 y la PI 3-quinasa.

De manera similar, los ratones deficientes en GPR120 alimentados con una dieta rica en grasas desarrollan obesidad, intolerancia a la glucosa e hígado graso con disminución de la diferenciación de adipocitos y lipogénesis y lipogénesis hepática mejorada (Ichimura y col., *Nature,* 483(7389):350-354 (2012). Se demostró que la resistencia a la insulina en dichos ratones estaba asociada a la reducción de la señalización de la insulina y mayor inflamación en el tejido adiposo. En seres humanos, la expresión de GPR120 en el tejido adiposo demostró ser significativamente mayor en los individuos obesos que en los controles magros. La secuenciación del gen de GPR120 en sujetos

obesos rebeló una mutación perjudicial no sinónima (pR270H) que inhibe la actividad de señalización de GPR120. Adicionalmente, la variante p.R270H se asoció con un mayor riesgo de obesidad en poblaciones europeas.

Dado el aumento en todo el planeta de la población de pacientes afectada por diabetes de tipo 2, existe necesidad de terapias novedosas que sean eficaces con mínimos acontecimientos adversos. Para disminuir la carga médica de la diabetes de tipo 2 a través de un control glicémico mejorado, en el presente documento se han investigado los compuestos moduladores de GPR120 de la presente invención para determinar su capacidad para aumentar la tolerancia a la glucosa, así como su combinación potencial con una amplia gama de fármacos antidiabéticos.

El término "modulador" se refiere a un compuesto químico con capacidad de mejorar (por ejemplo, actividad "agonista") o mejorar parcialmente (por ejemplo, actividad "agonista parcial") o inhibir (por ejemplo, actividad "antagonista" o actividad "agonista inversa") una propiedad funcional de la actividad biológica o el proceso (por ejemplo, la actividad enzimática o la unión al receptor); dicha potenciación o inhibición puede ser contingente con la aparición de un evento específico, tal como la activación de una ruta de transducción de la señal, internalización del receptor, y/o se puede manifestar solamente en algunos tipos de células.

También es deseable y preferente hallar compuestos con características ventajosas y mejoradas en comparación con los agentes antidiabéticos conocidos, en una o más de las siguientes categorías que se proporcionan como ejemplos y no pretenden ser limitantes: (a) propiedades farmacocinéticas, incluyendo biodisponibilidad oral, semivida y eliminación; (b) propiedades farmacéuticas; (c) necesidades de dosificación; (d) factores que reducen las características de la concentración sanguínea del fármaco de pico a valle; (e) factores que aumentan la concentración de fármaco activo en el receptor; (f) factores que reducen la posibilidad de interacciones clínicas entre fármacos; (g) factores que reducen el potencial de efectos secundarios adversos, incluyendo selectividad frente a otras dianas biológicas; y (h) índice terapéutico mejorado con menos propensión a la hipoglucemia.

Como se usa en el presente documento, el término "paciente" abarca todas las especies de mamíferos.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a cualquier organismo humano o no humano que podría beneficiarse potencialmente del tratamiento con un modulador de GPR120. Los sujetos ilustrativos incluyen seres humanos de cualquier edad con factores de riesgo de enfermedad metabólica. Los factores de riesgo habituales incluyen, pero sin limitación, edad, sexo, el peso, los antecedentes familiares o los signos de resistencia a la insulina, tales como acantosis nigricans, hipertensión, dislipidemia, o síndrome del ovario poliquístico (PCOS).

Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) inhibir el estado de la enfermedad, es decir, detener su desarrollo; (b) aliviar el estado de la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la patología; y/o (c) prevenir que el estado de la enfermedad aparezca en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto al estado de la enfermedad pero aún no se le ha diagnosticado que la tenga.

Como se usa en el presente documento, "prevenir" o "prevención" cubren el tratamiento preventivo (es decir, profilaxis y/o reducción de riesgo) de un estado subclínico de la enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano, dirigidas a la probabilidad de la aparición de una patología clínica. Los pacientes se seleccionan para la terapia preventiva basado en factores que se conocen que aumentan el riesgo de padecer un estado clínico de la enfermedad para la población general. Las terapias de "profilaxis" pueden dividirse en (a) prevención primaria y (b) prevención secundaria. La prevención primaria se define como el tratamiento en un sujeto que aún no ha presentado una patología clínica, mientras que la prevención secundaria se define como prevenir una segunda aparición de la misma patología clínica, o una similar. Como se usa en el presente documento, "reducción del riesgo" abarca terapias que reducen la incidencia del desarrollo de una patología clínica. Como tal, las terapias de prevención primaria y secundaria son ejemplos de reducción del riesgo.

Se pretende que "cantidad terapéuticamente eficaz" incluya una cantidad de un compuesto de la presente invención que sea eficaz cuando se administra sola o en combinación para modular GPR120 y/o prevenir o tratar los trastornos enumerados en el presente documento. Cuando se aplica a una combinación, el término se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que dan como resultado el efecto preventivo o terapéutico, ya se administren en combinación, en serie o de manera simultánea.

La actividad de GPC120 se controló midiendo la fosforilación de ERK (pERK), dado que se sabe que los receptores de proteína G activan la cascada de señalización de ERK directamente o mediante el reclutamiento de la arrestina que sirve de armazón para los acontecimientos de señalización aguas abajo. Las moléculas que activaron GPR120 con suficiente potencia y eficacia en el ensayo pERK que también poseían propiedades farmacocinéticas deseables se evaluaron en ratones para determinar la disminución de la glucosa mediante el control de la disposición de una carga de glucosa oral mediante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (oGTT).

Ensayo GPR120 pERK AlphaScreen SureFire

Los ensayos ERK fosforilados intracelulares mediados por GPR120 humano y de ratón también se establecieron

utilizando células CHOA12 transfectadas de forma estable con la forma corta del receptor GPR120 humano o de ratón. Las células se cultivaron en medio de crecimiento consistente en medio F-12 (Invitrogen n.º cat. 11765) con 5 % de carbón/dextrano FBS (Invitrogen n.º cat. 12676-029), 500 µg/ml de GENETICIN® (Life Technologies n.º cat. 10131-027) y 250 µg/ml de ceocina (Invitrogen n.º cat. R250-01). Las células se conservaron criogénicamente a una concentración de $2x10^7$ células / ml, en FBS de carbón vegetal / dextrano al 90 % y DMSO al 10 % y se congelaron en nitrógeno líquido en un número de pase bajo.

Para el ensayo PERK, $2x10^7$ células / ml de células humanas y de ratón crioconservadas se descongelaron rápidamente en un baño de agua a 37 ºC y se añadieron a un matraz T-225 que contenía 50 ml de medio de crecimiento. Los matraces se colocaron en una incubadora de cultivo de tejidos durante la noche (37 ºC, CO_2 al 5 %). Al día siguiente, las células se recogieron con tripsina (Gibco n.º cat. 25300-054), se resuspendieron en medio de crecimiento que contenía suero y se contaron con un Celómetro y el volumen se ajustó a una concentración de 0,6 x 10^6 células / ml. Las células se sembraron en placas de cultivo de tejidos de fondo transparente de 384 pocillos (BD n.º cat. 353962) a 50 µl/pocillo, para una densidad de 30.000 células / pocillo usando un MULTIDROP® y se incubaron durante 16-18 horas (toda la noche) a 37 ºC con CO_2 al 5 %. Al día siguiente, las células se privaron de suero en 30 µl de medio F-12 sin suero ni antibióticos durante 2 horas a 37 ºC.

Los compuestos de ensayo se diluyeron 3 veces en serie 11 puntos en DMSO en una placa de ensayo REMP (Matrix n.º cat. 4307) de Tecan y se transfirieron 5 µl a una placa de fuente ECHO (Labcyte n.º cat. LC-0200). A continuación, las células se estimularon con 50 nl de diluciones de compuestos utilizando un manipulador de líquidos ECHO durante 7 minutos a 37 ºC. Los compuestos variaron desde concentraciones de ensayo finales de 33,33 µM a 0,56 nM.

A continuación, se vertió el medio y se lisaron las células con 20 µl de tampón de lisis 1x del kit AlphaScreen SureFire Phospho-ERK 1/2 (Perkin Elmer n.º cat. 6760617M). El tampón de lisis se diluyó 5 veces con agua antes de usar. La placa se agitó en un agitador durante 10 minutos, después de lo cual se transfirieron 2 µl a una placa blanca de 384 pocillos (Perkin Elmer n.º cat. 6008289). La mezcla de reactivos de ensayo SureFire se preparó mezclando 60 partes de tampón de reacción, 10 partes de tampón de activación, 1 parte de perlas donantes, 1 parte de perlas aceptoras (Perkin Elmer n.º cat. TGRES10K). 3,5 µl / pocillo de esta mezcla de reactivos se añadieron manualmente a la placa con un pipeteador multicanal. Las placas se hicieron girar a 1000 rpm durante 2 minutos, seguido de una incubación protegida contra la luz a temperatura ambiente durante 2 horas. Las placas se leyeron en el lector de placas multilabel Envision compatible con tecnología Alpha utilizando el protocolo AlphaScreen de acuerdo con las especificaciones del fabricante. El efecto agonista de los compuestos se expresó como 100 x (promedio de la muestra-promedio del blanco) / (promedio total-promedio del blanco) donde la muestra es la actividad de luminiscencia en presencia del compuesto de prueba, el blanco es igual a la actividad de luminiscencia en presencia del control de DMSO y el total es la señal inducida por ácido linolénico 50 µM como compuesto de referencia. Los datos de activación para el compuesto experimental para una gama de concentraciones se representaron gráficamente en forma de porcentaje de activación del compuesto experimental (100 % = respuesta máxima). Después de corregir el fondo, se determinaron los valores de CE_{50}. La CE_{50} se define como la concentración del compuesto experimental que produce el 50 % de la respuesta máxima, y se cuantificó usando la ecuación logística de 4 parámetros para ajustar los datos.

Los ensayos ERK fosforilados intracelulares mediados por GPR120 humano y de ratón también se establecieron utilizando células CHO-K1 transfectadas de forma estable con la forma corta del receptor GPR120 humano o de ratón. Las células se cultivaron en medio de crecimiento consistente en medio F-12 (Invitrogen n.º cat. 11765) con 5 % de carbón/dextrano FBS (Invitrogen n.º cat. 12676-029) y 500 µg/ml de GENETICIN® (Life Technologies n.º cat. 10131-027). Las células se conservaron criogénicamente a una concentración de $3x10^6$ células / ml, en 70 % de F-12, 20 % de FBS de carbón vegetal / dextrano y DMSO al 10 %, y se congelaron en nitrógeno líquido a un número de pases bajo.

Para el ensayo PERK, $3x10^6$ células / ml de células humanas y de ratón crioconservadas se descongelaron rápidamente en un baño de agua a 37 ºC y se añadieron a un matraz T-225 que contenía 50 ml de medio de crecimiento. Los matraces se colocaron en una incubadora de cultivo de tejidos durante la noche (37 ºC, CO_2 al 5 %). Al día siguiente, las células se recogieron con tripsina (Gibco n.º cat. 25300-054), se resuspendieron en medio de crecimiento que contenía suero y se contaron con un Celómetro y el volumen se ajustó a una concentración de 0,5 x 10^6 células / ml. Las células se sembraron en placas de cultivo de tejidos de fondo transparente de 384 pocillos (BD n.º cat. 353962) a 50 µl/pocillo, para una densidad de 25.000 células / pocillo usando un MULTIDROP® y se incubaron durante 16-18 horas (toda la noche) a 37 ºC con CO_2 al 5 %. Al día siguiente, las células se lavaron una vez con 50 µl de PBS sin Ca^{++}/Mg^{++} (Gibco n.º cat 14190-036) y se les privó de suero en 25 µl de medio F-12 sin suero ni antibióticos durante 2 horas a 37 ºC.

Los compuestos de ensayo se diluyeron 3 veces en serie 11 puntos en DMSO en una placa de ensayo REMP (Matrix n.º cat. 4307) de Tecan y se transfirieron 5 µl a una placa de fuente ECHO (Labcyte n.º cat. LC-0200). A continuación, las células se estimularon con 40 nl de diluciones de compuestos utilizando un manipulador de líquidos ECHO durante 7 minutos a 37 ºC. Los compuestos variaron desde concentraciones de ensayo finales de 32 µM a 0,54 nM.

A continuación, se vertió el medio y se lisaron las células con 20 µl de tampón de lisis 1x del kit AlphaScreen SureFire Phospho-ERK 1/2 (Perkin Elmer n.º cat. 6760617M). El tampón de lisis se diluyó 5 veces con agua antes de usar. La placa se agitó en un agitador durante 10 minutos, después de lo cual se transfirieron 2 µl a una placa blanca de 384 pocillos (Perkin Elmer n.º cat. 6008289). La mezcla de reactivos de ensayo SureFire se preparó mezclando 60 partes de tampón de reacción, 10 partes de tampón de activación, 1 parte de perlas donantes, 1 parte de perlas aceptoras (Perkin Elmer n.º cat. TGRES10K). 3,5 µl / pocillo de esta mezcla de reactivos se añadieron manualmente a la placa con un pipeteador multicanal. Las placas se hicieron girar a 1000 rpm durante 2 minutos, seguido de una incubación protegida contra la luz a temperatura ambiente durante 2 horas. Las placas se leyeron en el lector de placas multilabel Envision compatible con tecnología Alpha utilizando el protocolo AlphaScreen de acuerdo con las especificaciones del fabricante. El efecto agonista de los compuestos se expresó como 100 x (promedio de la muestra-promedio del blanco) / (promedio total-promedio del blanco) donde la muestra es la actividad de luminiscencia en presencia del compuesto de prueba, el blanco es igual a la actividad de luminiscencia en presencia del control de DMSO y el total es la señal inducida por ácido linolénico 50 µM como compuesto de referencia.

Los datos de activación para el compuesto experimental para una gama de concentraciones se representaron gráficamente en forma de porcentaje de activación del compuesto experimental (100 % = respuesta máxima). Después de corregir el fondo, se determinaron los valores de CE_{50}. La CE_{50} se define como la concentración del compuesto experimental que produce el 50 % de la respuesta máxima, y se cuantificó usando la ecuación logística de 4 parámetros para ajustar los datos.

Los ejemplos representados desvelados más adelante (en donde los ejemplos 1-2; 4-24; 27-28; 31-42; 44-46; 48-52 y 58-63 son compuestos de la presente invención) se probaron en los ensayos de GPR120 *in vitro* descritos anteriormente y se observó que tenían actividad agonista de GPR120. La Tabla 1 a continuación enumera los valores de CE_{50} medidos en el ensayo pERK de GPR120 humano para los siguientes Ejemplos.

Número de ejemplo	CE_{50} (µM)
1	0,48
2	2,36
3	1,16
4	0,32
5	1,03
6	0,18
7	0,92
8	1,45
9	0,65
10	0,53
11	0,60
12	0,31
13	1,03
14	0,63
15	1,99
16	0,75
17	0,27
18	1,38
19	2,13
20	0,42
21	2,42
22	0,78
23	0,50
24	0,93
25	0,54
26	0,57
27	4,13

(continuación)

Número de ejemplo	CE_{50} (μM)
28	4,98
31	3,55
32	3,03
34	0,30
35	1,61
36	0,31
37	4,24
38	0,72
39	3,24
40	3,75
41	1,94
42	>32
43	>16
44	0,53
45	2,02
46	3,12
47	3,77
48	3,22
49	1,31
50	0,41
51	1,90
52	1,54
53	3,61
54	1,34
55	6,26
56	4,84
57	2,26
58	4,09
59	5,27
60	0,22
61	3,38
62	10,3
63	4,32

Ensayos de GPR120 *in vivo*

1) Prueba de tolerancia oral aguda a la glucosa

Los ratones C57BL / 6 se alojaron individualmente y se alimentaron con una dieta estándar para roedores. Aproximadamente a las 11 semanas de edad, después de 5 horas de ayuno, estos ratones se trataron por vía oral con vehículo o compuestos de prueba 60 min antes de una prueba de glucosa (2 g / kg). Los niveles de glucosa en sangre se determinaron a partir de extracciones de sangre de la cola tomadas a -60, 0, 15, 30, 60 y 120 minutos después de la exposición a la glucosa. El perfil de excursión de glucosa en sangre de t = 0-120 min se usó para calcular un área bajo la curva (AUC) para el tratamiento del compuesto. Esta AUC para el tratamiento compuesto se compara con el tratamiento con vehículo.

2) Prueba de tolerancia a la insulina intraperitoneal aguda

Los ratones C57BL / 6 se alojaron individualmente y se alimentaron con una dieta estándar para roedores. Aproximadamente a las 11 semanas de edad, después de 5 horas de ayuno, se trató a estos ratones por vía oral con vehículo o compuestos de prueba 30 minutos antes de una prueba de insulina (0,1 U/kg). Los niveles de glucosa en sangre se determinaron a partir de muestras de sangre de la cola tomadas a -30, 0, 15, 30, 60, 90 y 120 minutos después de la inyección de insulina. El perfil de la fluctuación de la glucosa en sangre de t = 0-120 minutos se usó para calcular un área negativa bajo la curva (AUC) para el tratamiento del compuesto. Esta AUC para el tratamiento

compuesto se compara con el tratamiento con vehículo.

Los compuestos de la presente invención tienen actividad como moduladores de GPR120, y, por lo tanto, pueden usarse en el tratamiento de enfermedades asociadas a la actividad de GPR120. Mediante la modulación de GPR120, los compuestos de la presente invención pueden emplearse producción para modular la producción/secreción de insulina y/o hormonas del intestino, tales como GLP-1, GIP, PYY, CCK y amilina.

En consecuencia, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a mamíferos, preferentemente, seres humanos, para el tratamiento de diversas dolencias y trastornos, incluyendo, pero sin limitación, tratamiento, prevención o ralentización de la progresión de la diabetes y dolencias relacionadas, complicaciones microvasculares asociadas a la diabetes, complicaciones macrovasculares asociadas a la diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y las dolencias que lo componen, enfermedades inflamatorias y otras dolencias. Por consiguiente, se cree que los compuestos de la presente invención se pueden usar para prevenir, inhibir o tratar la diabetes, hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes gestacional, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, nefropatía diabética, lesión renal aguda, síndrome cardiorrenal, cicatrización retardada de las heridas, aterosclerosis y su secuelas (síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, angina de pecho, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, isquemia miocárdica, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca), síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, esteatosis hepática, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL, niveles altos de LDL, trastornos lipídicos, lipodistrofia, enfermedades hepáticas, tales como NASH (esteatohepatitis no alcohólica), NAFLD (enfermedad hepática grasa no alcohólica) y cirrosis hepática, y el tratamiento de los efectos secundarios relacionados con la diabetes.

El síndrome metabólico, o "síndrome X", se describe en Ford y col., *J. Am. Med. Assoc.,* 287:356-359 (2002) y Arbeeny y col., *Curr. Med. Chem. - Imm., Endoc. & Metab. Agents,* 1:1-24 (2001).

V. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS, FORMULACIONES Y COMBINACIONES

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar para cualquiera de los usos descritos en el presente documento por cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las que incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación programada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones (incluidas nanosuspensiones, microsuspensiones, dispersiones liofilizadas), jarabes y emulsiones; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal como mediante inyección subcutánea, intravenosa, inyección intramuscular o intraesternal, o técnicas de infusión (por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); por vía nasal, incluida la administración a las membranas nasales, tal como por pulverización por inhalación; por vía tópica, tal como en forma de una crema o pomada; o por vía rectal, tal como en forma de supositorios. Se pueden administrar solos, pero generalmente se administrarán con un transportador seleccionado dependiendo de la ruta de administración escogida y a la práctica farmacéutica normalizada.

La frase "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la invención junto con al menos un vehículo adicional farmacéuticamente aceptable. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para la administración de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos, incluyendo, es decir, adyuvante, excipiente o vehículo, tales como diluyentes, agentes conservantes, cargas, agentes reguladores de flujo, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispensadores, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y las formas farmacéuticas.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con un número de factores bien dentro del alcance de los expertos en la materia. Estos incluyen, aunque sin limitación: el tipo y la naturaleza del principio activo que se vaya a formular; el sujeto al cual se vaya a administrar la composición que contiene el principio; la vía de administración prevista de la composición; y la indicación terapéutica considerada como objetivo. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como diversas formas farmacéuticas sólidas y semisólidas. Dichos vehículos pueden incluir una serie de ingredientes y aditivos diferentes además del principio activo, incluyéndose dichos ingredientes adicionales en la formulación por diversos motivos, por ejemplo, estabilización del principio activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos en la materia. Las descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados y de los factores implicados en su selección, se encuentran en diversas fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, Allen, L. V., Jr. y col., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (2 volúmenes), 22ª edición, Pharmaceutical Press (2012).

El régimen de dosificación para los compuestos de la presente invención, por supuesto, variará dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la especie, la edad, el sexo, la salud, el estado médico y el peso del destinatario; la naturaleza y el alcance de los síntomas; la clase de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente y el efecto deseado.

A modo de guía general, la dosificación oral diaria de cada principio activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 5000 mg al día, preferentemente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1000 mg al día y, de la forma más preferente, entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 250 mg al día. Por vía intravenosa, las dosis más preferidas variarán de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una única dosis diaria o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

Los compuestos se administran normalmente mezclados con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticamente adecuados (denominados colectivamente en el presente documento vehículos farmacéuticos) seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración prevista, por ejemplo, comprimidos orales, cápsulas, elixires y jarabes, y de forma consistente con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Las formas farmacéuticas (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 2000 miligramos de ingrediente activo por unidad de dosificación. En estas composiciones farmacéuticas el principio activo estará habitualmente presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1-95 % en peso basado en el peso total de la composición.

Una cápsula típica para administración oral contiene al menos uno de los compuestos de la presente invención (250 mg), lactosa (75 mg) y estearato de magnesio (15 mg). La mezcla se pasa a través de un tamiz de malla 60 y se envasa en una cápsula de gelatina N.° 1.

Se produce una preparación inyectable típica colocando asépticamente al menos uno de los compuestos de la presente invención (250 mg) en un vial, liofilizando y sellando asépticamente. Para su uso, el contenido del vial se mezcla con 2 ml de solución salina fisiológica, para producir una preparación inyectable.

La presente invención incluye en su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo o en combinación con un vehículo farmacéutico. Opcionalmente, los compuestos de la presente invención pueden usarse solos, en combinación con otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos, por ejemplo, un agente antidiabético u otro material farmacéuticamente activo.

Los compuestos de la presente invención se pueden emplear solos o combinados con otros moduladores de GPR120 o uno o más agentes terapéuticos adicionales útiles para el tratamiento de los trastornos anteriormente mencionados, que incluyen: agentes antidiabéticos, agentes antihiperglucémicos, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antiretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiateroscleróticos, agentes antiisquémicos, agentes antihipertensores, agentes antiobesidad, agentes antidislipidémicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes hipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes antireestenóticos, agentes antipancreáticos, agentes hipolipemiantes, agentes anorexigénicos, supresores del apetito, tratamientos de la insuficiencia cardíaca, tratamientos para la enfermedad arterial periférica y agentes antiinflamatorios.

En los casos en los que se desee, el compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con uno o más tipos diferentes de agentes antidiabéticos y/o uno o más tipos diferentes de agentes terapéuticos que se pueden administrar por vía oral en la misma forma farmacéutica, en una forma farmacéutica oral separada o mediante inyección. El otro tipo de agente antidiabético que se puede emplear opcionalmente junto con el modulador del receptor de GPR120 de la presente invención puede ser uno, dos, tres o más agentes antidiabéticos o agentes antihiperglucémicos que pueden administrarse por vía oral en la misma forma farmacéutica, en una forma farmacéutica oral separada o mediante inyección para producir un beneficio farmacológico adicional.

Los agentes antidiabéticos usados en la combinación con el compuesto de la presente invención incluyen, pero sin limitación, secretagogos de la insulina o sensibilizantes de la insulina, otros moduladores del receptor de GPR120 u otros agentes antidiabéticos. Estos agentes incluyen, pero sin limitación, inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DP4) (por ejemplo, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina, vildagliptina), biguanidas (por ejemplo, metformina, fenformina), sulfonilureas (por ejemplo, gliburida, glimepirida, glipizida), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, miglitol), agonistas de PPAPγ, tales como tiazolidindionas (por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona), agonistas dobles de PPAR α/γ (por ejemplo, muraglitazar, peliglitazar, tesaglitazar, aleglitazar), activadores de la glucoquinasa (por ejemplo, PF-04937319 y AMG-151, así como otros compuestos descritos en Fyfe, M.C.T. y col., *Drugs of the Future,* 34(8):641-653 (2009 e incorporados en el presente documento por referencia), moduladores del receptor GPR40 (por ejemplo, TAK-875), moduladores del receptor GPR119 (por ejemplo, MBX-2952, PSN821, APD597), otros moduladores del receptor GPR120 (por ejemplo, compuesto 43 de/. *Med. Chem.,* 55:4511-4515 (2012)), inhibidores del transportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2) (por ejemplo, dapagliflozina, canagliflozina, remagliflozina), inhibidores de 11β-HSD-1 (por ejemplo, MK-0736, BI35585, BMS-823778 y LY2523199), análogos de amilina, tales como pramlintida y / o insulina. Se pueden encontrar revisiones de las terapias actuales y emergentes para el tratamiento de la diabetes en: Mohler, M.L. y col., *Medicinal Research Reviews,* 29(1):125-195 (2009) y Mizuno, C.S. y col., *Current Medicinal Chemistry,* 15:61-74 (2008).

El modulador del receptor de GPR120 de la presente invención también puede usarse opcionalmente junto con agentes para tratar complicaciones de la diabetes. Estos agentes incluyen inhibidores de PKC y/o inhibidores de AGE.

El modulador del receptor GPR120 de la presente invención también puede emplearse opcionalmente en combinación con uno o más agentes hipofágicos, tales como dietilpropión, fendimetrazina, fentermina, orlistat, sibutramina, lorcaserina, pramlintida, topiramato, antagonistas de los receptores de MCHR1, oxintomodulina, naltrexona, péptido amilina, moduladores del receptor de NPY Y5, moduladores del receptor de NPY Y2, moduladores del receptor de NPY Y4, cetilistat, moduladores de los receptores de 5HT2c, inhibidores de MGAT2 (monoacilglicerol transferasa 2) (por ejemplo, compuestos del documento WO 2012/124744, o compuesto (S)-10 de *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2013), doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.02.084) y similares. El compuesto de estructura I también se puede emplear en combinación con un agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1 R), tal como exenatida, liraglutida, GLP-1(1-36) amida, GLP-1(7-36) amida, GLP-1(7-37) (como se desvela en la patente de Estados Unidos n.º 5.614.492 de Habener), que pueden administrarse por inyección, por vía intranasal o mediante dispositivos transdérmicos o bucales. Se pueden encontrar revisiones de las terapias actuales y emergentes para el tratamiento de la obesidad en: Melnikova, I. y col., *Nature Reviews Drug Discovery,* 5: 369-370 (2006); Jones, D., *Nature Reviews: Drug Discovery,* 8: 833-834 (2009); Obici, S., *Endocrinology,* 150(6):2512-2517 (2009); y Elangbam, C.S., *Vet. Pathol.,* 46(1):10-24 (2009).

Los anteriores agentes terapéuticos diferentes, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en *Physicians' Desk Reference,* como en las patentes indicadas anteriormente o como se determina de otro modo por un experto en la materia.

En particular cuando se proporcionan en forma de dosis unitaria, existe el potencial de una interacción química entre los principios activos combinados. Por este motivo, cuando se combinan el compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico en una sola dosis unitaria, se formulan de tal forma que, aunque se combinen los principios activos en una sola dosis unitaria, se minimiza el contacto físico entre los principios activos (es decir, se reduce). Por ejemplo, un principio activo puede recubrirse entéricamente. Al recubrir entéricamente uno de los principios activos, es posible no solo minimizar el contacto entre los principios activos combinados, sino que también, es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal, de tal forma que uno de estos componentes no se libere en el estómago, sino que se libera en el intestino. También puede recubrirse uno de los principios activos con un material que efectúe una liberación sostenida por todo el tracto gastrointestinal y también sirve para minimizar el contacto físico entre los principios activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida puede además recubrirse entéricamente de tal forma que la liberación de este componente se produce únicamente en el intestino. Otra estrategia más podría implicar formular un producto combinado en el que el primer componente se recubre con un polímero de liberación sostenida y/o entérica y el otro componente también se recubre con un polímero, tal como una hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de bajo grado de viscosidad u otros materiales adecuados, tal como se conoce en la técnica, para separar adicionalmente los componentes activos. El recubrimiento polimérico tiene como función formar una barrera adicional frente a la interacción con el otro componente.

Estas y otras formas de minimizar el contacto entre los componentes de los productos de combinación de la presente invención, ya se administren en una sola forma de dosificación o se administren en formas separadas, pero a la vez por la misma vía, serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia, una vez provistos de la presente divulgación.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por "administrado en combinación" o "terapia de combinación" se entiende que el compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran a la vez al mamífero a tratar. Cuando se administran en combinación, cada componente puede administrarse al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden en puntos de tiempo diferentes. Por lo tanto, cada componente puede administrarse separadamente, pero lo suficientemente cerca en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos patrón o de referencia, por ejemplo, como un patrón de calidad o control, en ensayos o pruebas que implican el receptor GPR120. Dichos compuestos pueden proporcionarse en un kit comercial, por ejemplo, para su uso en investigación farmacéutica que implica GPR120 o actividad antidiabética. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención podría usarse como una referencia en una prueba para comparar su actividad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. Esto aseguraría al experimentador que la prueba se estaba realizando apropiadamente y proporciona una base para la comparación, especialmente si el compuesto de ensayo era un derivado del compuesto de referencia. Cuando se desarrollan nuevas pruebas o protocolos, podrían usarse compuestos de acuerdo con la presente invención para ensayar su eficacia.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en ensayos diagnósticos que implican GPR120.

La presente invención también abarca un artículo de fabricación. Como se usa en el presente documento, un artículo de fabricación se entiende que incluye, pero sin limitaciones, kits y envases. El artículo de fabricación de la presente invención comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente, en el que la composición comprende: un primer agente terapéutico, que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y, (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica puede usarse para el tratamiento de múltiples enfermedades o trastornos asociados a GPR120 (tal como se ha definido anteriormente). En otra realización, el prospecto indica que la composición farmacéutica puede usarse en combinación (como se ha definido anteriormente) con un segundo agente terapéutico para el tratamiento de múltiples enfermedades o trastornos asociados a GPR120. El artículo de fabricación puede comprender, además: (d) un segundo recipiente, en el que los componentes (a) y (b) se localizan dentro del segundo recipiente y el componente (c) se localiza dentro o fuera del segundo recipiente. Localizado dentro del primer y el segundo recipientes significa que el recipiente respectivo mantiene el artículo dentro de sus límites.

El primer recipiente es un receptáculo usado para mantener una composición farmacéutica. Este recipiente puede ser para fabricar, almacenar, transportar y/o vender individualmente/a granel. El primer recipiente se destina a cubrir una botella, tarro, vial, matraz, jeringa, tubo (por ejemplo, para una preparación de crema), o cualquier otro recipiente utilizado para fabricar, mantener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

El segundo recipiente es uno usado para mantener el primer recipiente y, opcionalmente, el prospecto. Los ejemplos del segundo recipiente incluyen, pero sin limitación, cajas (por ejemplo, de cartón o de plástico), cajones de embalaje, cartones, bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o de plástico), sobres y sacos. El prospecto puede estar físicamente unido a la parte externa del primer recipiente con celo, cola, grapas u otro medio de fijación, o puede encontrarse dentro del segundo recipiente sin ningún medio físico de fijación al primer recipiente. Como alternativa, el prospecto se localiza en el exterior del segundo recipiente. Cuando se localiza en el exterior del segundo recipiente, es preferible que el prospecto esté unido físicamente con celo, cola, grapas u otro procedimiento de fijación. Como alternativa, puede estar adyacente o en contacto con el exterior del segundo recipiente sin que esté físicamente unido.

El prospecto es una pegatina, etiqueta, marcador, etc. que recita información con respecto a la composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente. La información citada se determinará habitualmente por la agencia reguladora que gobierna el área en la que ha de venderse el artículo de fabricación (por ejemplo, la Food and Drug Administration de Estados Unidos). Preferentemente, el prospecto cita específicamente las indicaciones para las que se ha aprobado la composición farmacéutica. El prospecto puede fabricarse con cualquier material sobre el que una persona pueda leer información contenida en el mismo o sobre el mismo. Preferentemente, el prospecto es un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartón, folio, papel o plástico con la parte de atrás adhesiva, etc.) en el que se ha formado la información deseada (por ejemplo, impresa o aplicada).

Otras características de la invención serán evidentes en el transcurso de las siguientes descripciones de realizaciones a modo de ejemplo que se dan para ilustración de la invención y no se destinan a ser limitantes de la misma.

VI. EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo de ilustración, como un alcance parcial y realizaciones particulares de la invención y no pretenden limitar el ámbito de la invención. Las abreviaturas y símbolos químicos tienen sus significados habituales a menos que se indique lo contrario. A menos que se indique otra cosa, los compuestos descritos en el presente documento han sido preparados, aislados y caracterizados usando los esquemas y otros métodos divulgados en el presente documento o pueden prepararse usando los mismos.

Según sea adecuado, las reacciones se realizaron en una atmósfera de nitrógeno seco (o argón). Para reacciones anhidras, se emplearon disolventes de DRISOLV® de EM. Para otras reacciones, se utilizaron disolventes de calidad de reactivo o calidad de HPLC. A menos que se indique otra cosa, todos los reactivos obtenidos comercialmente se utilizaron según se recibieron.

Métodos de HPLC/EM y HPLC preparativa/analítica empleados en la caracterización o purificación de los ejemplos

Se realizó HPLC analítica (a menos que se indique lo contrario) para determinar la pureza del compuesto en un Shimadzu SIL-IOA usando los métodos siguientes:

HPLC-1: SunFire C18 (4,6 x 150 mm) 3,5 µ, gradiente de B del 10 al 100 %:A durante 12 min, después parada de 3 min al 100 % de B.
Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua: CH_3CN (95:5)
Fase móvil B: TFA al 0,05 % en CH_3CN: agua (95:5)
Tampón de TFA pH = 2,5
Caudal: 1 ml/min

Longitud de onda: 254 nm, 220 nm.

HPLC-2: XBridge Fenil (4,6 x 150 mm) 3,5 µ, gradiente de B del 10 al 100 %:A durante 12 min, después parada de 3 min al 100 % de B.
Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua: CH_3CN (95:5)
Fase móvil B: TFA al 0,05 % en CH_3CN: agua (95:5)
Tampón de TFA pH = 2,5
Caudal: 1 ml/min
Longitud de onda: 254 nm, 220 nm.

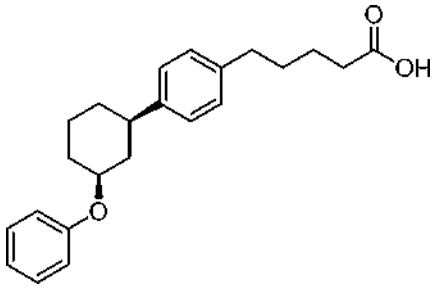
RMN empleada en la caracterización de los ejemplos

Normalmente se obtuvieron espectros de RMN (resonancia magnética nuclear) en instrumentos Bruker o JEOL® a 400 MHz y 500 MHz en los disolventes indicados. Todos los desplazamientos químicos se indican en ppm a partir de tetrametilsilano con la resonancia del disolvente como patrón interno. Los datos espectrales de RMN ^1H se indican normalmente de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, s a = singlete ancho, d = doblete, dd = doblete de dobletes, t = triplete, c = cuadruplete, sep = septuplete, m = multiplete, ap = aparente), constantes de acoplamiento (Hz) e integración.

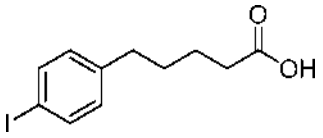
Los datos de los espectros se indican como desplazamiento químico (multiplicidad, número de hidrógenos, constantes de acoplamiento en Hz) y se indican en ppm (unidades δ) con respecto a un patrón interno (tetrametilsilano = 0 ppm) para espectros de RMN ^1H o hacen referencia al pico de disolvente residual (2,49 ppm para CD_3SOCD_2H, 3,30 ppm para CD_2HOD, 1,94 para CHD_2CN, 7,26 ppm para $CHCl_3$, 5,32 ppm para $CDHCl_2$).

Ejemplo 1

Ácido 5-(4-((+/-)-3-fenoxiciclohexil)fenil)pentanoico (isómero cis-1,3-ciclohexilo; la estereoquímica absoluta está arbitrariamente dibujada)

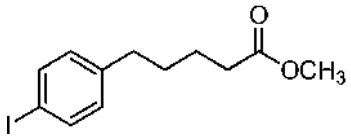


1A. Ácido 5-(4-yodofenil)pentanoico



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito por Gibson, S. E. *et al.* (Tetrahedron, 60: 6945 (2004)). Se hizo reaccionar ácido 5-fenilpentanoico (20 g, 112 mmol), ácido peryódico (5,12 g, 22,4 mmol) y yodo (11,4 g, 44,9 mmol) con H_2SO_4 conc. (3,68 ml) y AcOH (121 ml) en agua (24 ml) para proporcionar el compuesto del título (16,8 g, 55,2 mmol, 49 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 - 7,39 (m, 2H), 7,08 - 6,72 (m, 2H), 2,58 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,41 - 2,25 (m, 2H), 1,80- 1,52 (m, 4H).

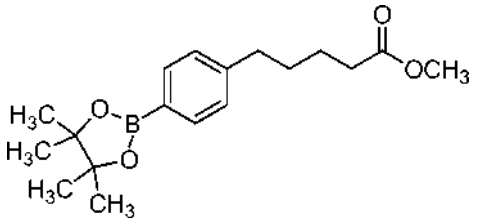
1B. 5-(4-yodofenil)pentanoato de metilo



Se burbujeó HCl (g) a través de una mezcla a -78 ºC de ácido 5-(4-yodofenil)pentanoico (5,70 g, 18,7 mmol) y MeOH (50 ml) durante 5 min. La reacción se dejó calentar a ta durante una noche y se agitó en corriente de Ar. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera, después

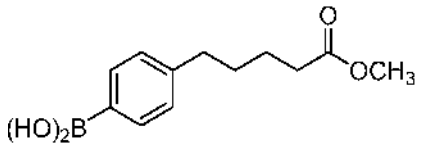
se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2; 10 g; 4:1 Hex:EtOAc), para proporcionar el compuesto del título (5,88 g, 18,48 mmol, 99 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74 - 7,43 (m, 2H), 7,03 - 6,78 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,57 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,32 (t, J=7,2 Hz, 2H), 1,79 - 1,49 (m, 4H).

1C. 5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-l,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pentanoato de metilo



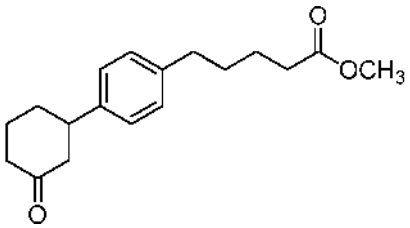
Una mezcla de 5-(4-yodofenil)pentanoato de metilo (5,88 g, 18,48 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (5,63 g, 22,2 mmol), KOAc (5,44 g, 55,4 mmol) en DMSO (61,6 ml) se desgasificó y se purgó con Ar durante 15 min, después de lo cual se añadió $PdCl_2$(dppf) (1,35 g, 1,85 mmol) y la mezcla se desgasificó y se purgó durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó a 85 ºC en atmósfera de Ar durante una noche, después se enfrió a ta y se filtró; el filtrado se diluyó con agua (250 ml) y se extrajo con EtOAc (2x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2; 120 g; A = Hex, B = EtOAc; 30 min de gradiente del 100 % de hexano a 50:50 hexano:EtOAc; caudal = 80 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (5,9 g, 18,5 mmol 100 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,18 (d, J=8,0 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,64 (s, 2H), 2,32 (s, 2H), 1,76 - 1,61 (m, 4H), 1,33 (s, 12H).

1D. Ácido (4-(5-metoxi-5-oxopentil)fenil)borónico



A una mezcla de 5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pentanoato de metilo (5,9 g, 18,5 mmol) y acetona (250 ml) se le añadió una solución de NH_4OAc (4,29 g, 55,6 mmol) en agua (250 ml), seguida de $NaIO_4$ (11,90 g, 55,6 mmol). La reacción se agitó durante una noche a ta y la mayoría de los volátiles se eliminaron al vacío. La fase acuosa resultante se acidificó con HCl ac. 1 N y se extrajo con EtOAc (2x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2; 40 g; A = Hex, B = EtOAc; 20 min de gradiente del 100 % de A al 100 % de B; caudal = 40 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (2,6 g, 11,0 mmol, 59,4 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,31 (d, J=8,0 Hz, 2H), 3,76 - 3,56 (m, 3H), 2,81 - 2,65 (m, 2H), 2,36 (t, J=6,9 Hz, 2H), 1,78 - 1,61 (m, 4H).

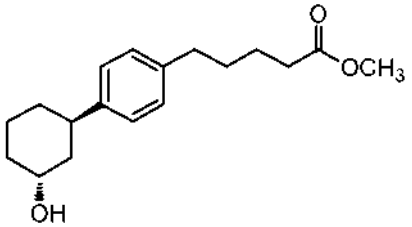
1E. 5-(4-(3-oxociclohexil)fenil)pentanoato de metilo



Una mezcla de ácido (4-(5-metoxi-5-oxopentil)fenil)borónico (0,65 g, 2,75 mmol), ciclohex-2-enona (0,265 g, 2,75 mmol) y Na_2CO_3 (0,584 g, 5,51 mmol) en agua (3,44 ml) se purgó con Ar, después de lo cual se añadió dímero de cloro(1,5-ciclooctadieni)rodio (I) (0,027 g, 0,055 mmol) y la mezcla se purgó de nuevo con Ar. El recipiente de reacción cerrado herméticamente se calentó a 80 ºC durante 18 h, después se enfrió a ta y se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (2x5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2; 40 g; A = Hex, B = EtOAc; 15 min de gradiente del 0 % de B al 50 % de B; caudal = 12 ml/min; las fracciones del producto se identificaron por TLC usando tinción de PMA) para proporcionar el compuesto del título (0,7 g, 2,43 mmol, 88 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,21 - 7,02 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,07 - 2,90 (m, 1H), 2,65 - 2,55 (m, 3H), 2,54 - 2,50 (m, 1H), 2,49 - 2,42 (m, 1H), 2,41 - 2,36 (m, 1H), 2,33 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,14 (ddd, J=9,7,

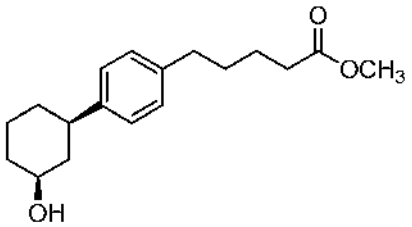
6,4, 3,2 Hz, 1H), 2,10 - 2,02 (m, 1H), 1,90 - 1,73 (m, 2H), 1,72 - 1,63 (m, 4H).

1F. 5-(4-((+/-)-3-hidroxiciclohexil)fenil)pentanoato de metilo (diastereómero 1; la estereoquímica absoluta está arbitrariamente dibujada)



y

1G. 5-(4-((+/-)-3-hidroxiciclohexil)fenil)pentanoato de metilo (diastereómero 2; la estereoquímica absoluta está arbitrariamente dibujada)



A una solución de 5-(4-(3-oxociclohexil)fenil)pentanoato de metilo 1E (0,70 g, 2,43 mmol) en MeOH (48,5 ml) se le añadió $NaBH_4$ (0,037 g, 0,97 mmol) y la reacción se agitó a ta en atmósfera de Ar durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2; 12 g; A = Hex, B = EtOAc; 15 min de gradiente del 0 % de B al 50 % de B; caudal =12 ml/min; las fracciones que contenían el producto se identificaron mediante TLC usando tinción de PMA).

Las fracciones que contenían el diastereómero de elución más rápido proporcionaron el compuesto del título 1F (0,17 g, 0,585 mmol, 24,1 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ^{1}H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,21 - 6,99 (m, 4H), 4,20 - 4,11 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,03 - 2,90 (m, 1H), 2,59 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,40 - 2,25 (m, 2H), 2,00 - 1,76 (m, 4H), 1,73 - 1,42 (m, 8H).

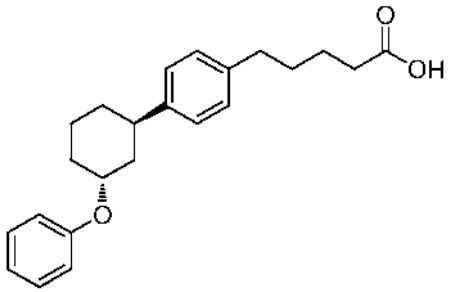
Las fracciones que contenían el diastereómero de elución más lento proporcionaron el compuesto del título 1G (0,40 g, 1,38 mmol, 56,7 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,23 - 7,00 (m, 4H), 3,76 - 3,57 (m, 4H), 2,68 - 2,50 (m, 3H), 2,42 - 2,27 (m, 2H), 2,15-2,08 (m, 1 H), 2,02 (d, J=13,2 Hz, 1H), 1,93 - 1,84 (m, 1H), 1,77 (d, J=12,7 Hz, 1H), 1,71 - 1,55 (m, 4H), 1,52 - 1,18 (m, 4H).

Ejemplo 1

A una mezcla a 0 ºC de 5-(4-((+/-)-3-hidroxciclohexil)fenil)pentanoato de metilo (1F, diastereómero 1; estereoquímica absoluta arbitrariamente dibujada; 80 mg, 0,275 mmol), fenol (51,9 mg, 0,551 mmol) y Ph_3P (145 mg, 0,551 mmol) en THF (2 ml) se le añadió gota a gota DIAD (0,107 ml, 0,551 mmol) durante 10 min. La reacción se dejó calentar lentamente a ta durante una noche en atmósfera de Ar, después se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2; 24 g; A = Hex, B = EtOAc; 15 min de gradiente del 0 % de B al 40 % de B; caudal = 24 ml/min; TLC R_f= 0,65; 4:1 Hex:EtOAc). Este material se disolvió en KOH (2 ml de una solución 2 N en MeOH) y agua (1 gota) y se agitó a ta durante 2 h. La reacción se acidificó con HCl ac. 1 N (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2x5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 MeCN:agua con NH_4OAc 10 mM; fase móvil B: 95:5 MeCN: agua con NH_4OAc 10 mM; gradiente de 65:35 de A:B a 30:70 de A:B durante 20 min, después parada de 5 min al 100 % de B; caudal = 20 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (24,7 mg, 0,068 mmol, 24,7 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,27 (t, J=8,0 Hz, 2H), 7,18- 7,14 (m, 2H), 7,13 - 7,08 (m, 2H), 6,96 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 4,50 - 4,37 (m, 1H), 2,76 - 2,63 (m, 1H), 2,58 - 2,51 (m, 2H), 2,22 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,19 - 2,10 (m, 2H), 1,92 - 1,83 (m, 1H), 1,81 - 1,71 (m, 1H), 1,61 - 1,46 (m, 6H), 1,43 - 1,26 (m, 2H).

Ejemplo 2

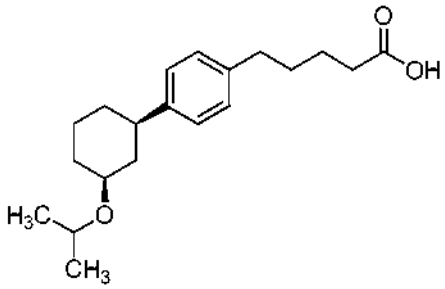
Ácido 5-(4-((+/-)-3-fenoxiciclohexil)fenil)pentanoico (isómero trans-1,3-ciclohexi; la estereoquímica absoluta está arbitrariamente dibujada)



El ejemplo 2 se sintetizó a partir de 5-(4-((+/-)-3-hidroxiciclohexil)fenil)pentanoato de metilo 1G (diastereómero 2; estereoquímica absoluta arbitrariamente dibujada) usando la misma secuencia sintética que para la síntesis del ejemplo 1 a partir del intermedio 1F, para proporcionar el compuesto del título (2,6 mg, 7,3 µmol, 2,7 % de rendimiento) en forma de un residuo incoloro. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,34 - 7,25 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,2 Hz, 4H), 7,04 - 6,97 (m, 2H), 6,96 - 6,88 (m, 1H), 4,82 - 4,74 (m, 1H), 2,99 - 2,87 (m, 2H), 2,57 - 2,52 (m, 2H), 2,23 - 2,16 (m, 2H), 2,08 - 1,93 (m, 2H), 1,86 - 1,68 (m, 3H), 1,66 - 1,43 (m, 6H).

Ejemplo 3 (no de acuerdo con la invención)

Ácido 5-(4-((+/-)-3-isopropoxiciclohexil)fenil)pentanoico (isómero cis-1,3-ciclohexilo, la estereoquímica absoluta está arbitrariamente dibujada)

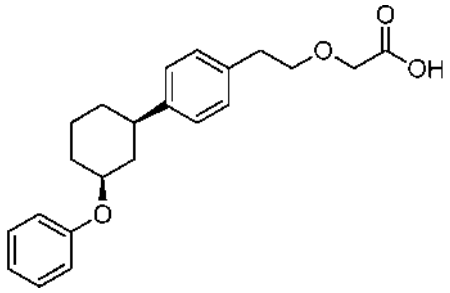


Una mezcla de 5-(4-((+/-)-3-hidroxiciclohexil)fenil)pentanoato de metilo 1G (diastereómero 2; la estereoquímica absoluta está arbitrariamente dibujada) (28 mg, 0,096 mmol), 2-yodopropano (481 µl, 4,82 mmol) y óxido de plata (I) (44,7 mg, 0,193 mmol) se agitó en atmósfera de Ar en la oscuridad (reacción cubierta con papel de Al) durante 6 días. La HPLC analítica mostró la formación del producto deseado (pico de tiempo de retención más largo) además de una pequeña cantidad de material de partida. Los volátiles se eliminaron al vacío para proporcionar el producto de isopropil éter deseado, el cual se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

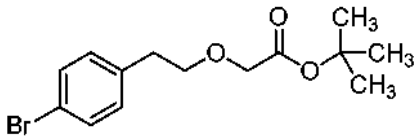
Una mezcla del producto de éster de isopropil éter, KOH (1 ml de una solución 2 N en MeOH) y agua (3 gotas) se agitó a ta durante 3 h, después se diluyó con ácido cítrico ac. al 10 % (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2x5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente continuo del 80 % de A: 20 % de B al 100 % de B; A = MeCN al 10 % /H_2O al 90 % + TFA al 0,1 %; B = MeCN al 90 %/ H_2O al 10 % + TFA al 0,1 %; detección a 220 nm; 10 min de gradiente; PHENOMENEX® Axia 5 µ C18, 30x100 mm) para dar el compuesto del título (14,3 mg, 0,043 mmol, 44,6 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,19 - 7,02 (m, 4H), 3,75 (quin, J=6,1 Hz, 1H), 3,41 (tt, J=10,9, 4,1 Hz, 1H), 2,60 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,51 (tt, J=12,2, 3,3 Hz, 1H), 2,37 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,19 - 2,10 (m, 1H), 2,08 - 1,97 (m, 1H), 1,92 - 1,84 (m, 1H), 1,83 - 1,76 (m, 1H), 1,72 - 1,60 (m, 4H), 1,52 - 1,21 (m, 4H), 1,16 (s, 6H).

Ejemplo 4

Ácido 2-(4-((+/-)-3-fenoxiciclohexil)fenetoxi)acético (isómero cis-1,3-ciclohexilo racémico; la estereoquímica absoluta está arbitrariamente dibujada)

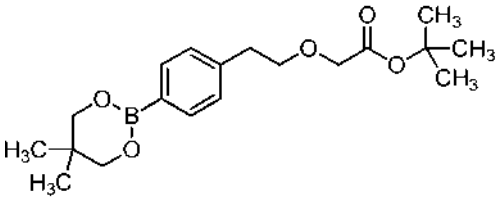


4A. 2-(4-bromofenetoxi)acetato de *terc*-butilo



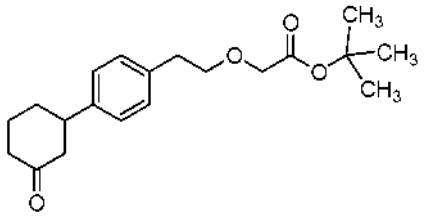
A una solución de 2-(4-bromofenil)etanol (10 g, 49,7 mmol) en tolueno (300 ml) se le añadió $Bu_4NCl.H_2O$ (7,36 g, 24,87 mmol). La mezcla se enfrió a 0 ºC, después se añadieron sucesivamente NaOH (30 % m/v ac.; 83 ml, 622 mmol) y 2-bromoacetato de *terc*-butilo (11,0 ml, 74,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante una noche a ta, después de lo cual se extrajo la fase acuosa con EtOAc (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2; 80 g; A = Hex, B = EtOAc; 20 min de gradiente del 0 % de B al 50 % de B; caudal = 60 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (11,6 g, 36,8 mmol, 74,0 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46 - 7,34 (m, 2H), 7,12 (d, J=8,3 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,72 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,89 (t, J=7,0 Hz, 2H), 1,53-1,41 (m, 9H).

4B. 2-(4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenetoxi)acetato de *terc*-butilo



Una mezcla de 2-(4-bromofenetoxi)acetato de *terc*-butilo (11,6 g, 36,8 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano (9,98 g, 44,2 mmol), KOAc (10,84 g, 110 mmol) y DMSO (147 ml) se purgó y se lavó con AR, después de lo cual se añadió $PdCl_2$(dppf) (1,346 g, 1,84 mmol). La mezcla se purgó y se lavó otra vez con AR y se agitó a 85 ºC en atmósfera de Ar durante una noche, después se enfrió a ta y se filtró. El filtrado se repartió entre agua (300 ml) y EtOAc (150 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (150 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2; 120 g; A = Hex, B = EtOAc; 30 min de gradiente del 0 % de B al 60 % de B; caudal = 80 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (10,06 g, 28,9 mmol, 78 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65 (d, J=7,5 Hz, 2H), 7,30 - 6,93 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,75 - 3,54 (m, 6H), 2,88 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,94 (s, 6H).

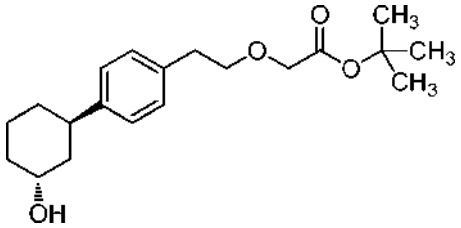
4C. 2-(4-(3-oxociclohexil)fenetoxi)acetato de *terc*-butilo



Una mezcla de 2-(4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il) fenetoxi)acetato de *terc*-butilo 4B (2,5 g, 7,18 mmol), ciclohex-2-enona (0,828 g, 8,61 mmol), Na_2CO_3 (1,522 g, 14,36 mmol) y agua (8,97 ml) se lavó con Ar, después de lo cual se añadió dímero de cloro(1,5-ciclooctadien)rodio (I) (0,354 g, 0,718 mmol) y el recipiente de reacción se lavó de nuevo con Ar. El recipiente de reacción cerrado herméticamente se calentó a 85 ºC durante una noche, después se enfrió a ta, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (2x10 ml). Los extractos orgánicos combinados se

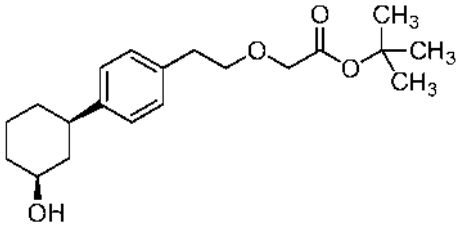
lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2; 80 g; A = Hex, B = EtOAc; 15 min de gradiente del 0 % de B al 50 % de B; caudal = 12 ml/min; las fracciones que contenían el producto se identificaron mediante TLC usando tinción de PMA) para proporcionar el compuesto del título (2,01 g, 6,05 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,25 - 7,21 (m, 2H), 7,19 - 7,13 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,76 (t, J=7,2 Hz, 2H), 3,06 - 2,97 (m, 1H), 2,95 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,56 - 2,51 (m, 1H), 2,50 - 2,44 (m, 1H), 2,43 - 2,34 (m, 1H), 2,21 - 2,12 (m, 1H), 2,06 (s, 1H), 1,92 - 1,73 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

4D. 2-(4-((+/-)-3-hidroxiciclohexil)fenetoxi)acetato de *terc*-butilo (diastereómero 1; la estereoquímica absoluta está arbitrariamente dibujada)



y

4E. 2-(4-((+/-)-3-hidroxiciclohexil)fenetoxi)acetato de *terc*-butilo (diastereómero 2; la estereoquímica absoluta está arbitrariamente dibujada)



A una mezcla de 2-(4-(3-oxociclohexil)fenetoxi)acetato de *terc*-butilo 4C (2,0 g, 6,02 mmol) en MeOH (60,2 ml) se le añadió en porciones $NaBH_4$ (0,228 g, 6,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche en atmósfera de Ar a ta, después se inactivó con HCl ac. 1 N (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2x75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2; 80 g; A = Hex, B = EtOAc; 15 min de gradiente del 0 % de B al 50 % de B; caudal = 40 ml/min; las fracciones de producto se identificaron por TLC usando tinción de PMA) para dar dos compuestos.

El diastereómero de elución más rápida 4D (0,50 g, 1,50 mmol, 24,9 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,24 - 7,15 (m, 4H), 4,32 - 4,20 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,76 (t, J=7,3 Hz, 2H), 3,04 - 2,99 (m, 1H), 2,94 (t, J=7,4 Hz, 2H), 2,01 - 1,77 (m, 4H), 1,74-1,55 (m, 4H), 1,50 (s, 9H), 1,40 (s a., 1H).

[00180] El diastereómero de elución más lenta 4E (1,28 g, 3,83 mmol, 63,6 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,23 - 7,10 (m, 4H), 3,99 (s, 2H), 3,76 (t, J=7,3 Hz, 3H), 2,95 (t, J=7,3 Hz, 2H), 2,66 - 2,50 (m, 1H), 2,24 - 2,13 (m, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,97 - 1,87 (m, 1H), 1,86 - 1,75 (m, 1H), 1,62 (s, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,47- 1,22 (m, 4H).

Ejemplo 4

Método A

A una mezcla a 0 ºC de 2-(4-((+/-)-3-hidroxiciclohexil)fenetoxi)acetato de *terc*-butilo diastereómero 4D (150 mg, 0,448 mmol), fenol (84 mg, 0,897 mmol), Ph_3P (235 mg, 0,897 mmol) en THF (5 ml) se le añadió gota a gota una solución de DIAD (0,174 ml, 0,897 mmol) en THF (1 ml) durante 10 min. La reacción se dejó calentar lentamente a ta durante una noche en atmósfera de Ar. El disolvente se concentró y el residuo se cromatografió (SiO_2; 12 g; A = Hex, B = EtOAc; 15 min de gradiente del 0 % de B al 40 % de B; caudal = 24 ml/min; TLC R_f= 0,65; 4:1 Hex:EtOAc) para dar el fenoxi éter deseado. Este material se disolvió en TFA (2 ml) y DCM (2 ml), después se agitó a ta durante 2 h. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente del 80 % de A : 20 % de B al 0 % de A : 100 % de B; [A = MeCN al 10 %/H_2O al 90 % + TFA al 0,1 %); (B = MeCN al 90 %/H_2O al 10 % + TFA al 0,1 %]; detección a 220 nm; 10 min de gradiente; PHENOMENEX® Axia 5 µ C18, 30x100 mm) para proporcionar el compuesto del título (67 mg, 0,189 mmol, 42,1 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,27 (t, J=7,6 Hz, 2H), 7,17 (s, 4H), 6,96 (d, J=8,0 Hz, 2H), 6,90 (t,

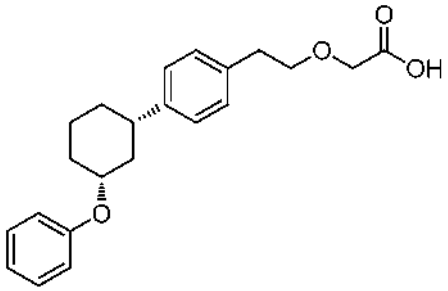
J=7,3 Hz, 1H), 4,50 - 4,35 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,66 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,80 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,70 (t, J=12,2 Hz, 1H), 2,15 (t, J=13,8 Hz, 2H), 1,87 (d, J=13,5 Hz, 1H), 1,77 (d, J=12,4 Hz, 1H), 1,52 (q, J=11,4 Hz, 2H), 1,44- 1,28 (m, 2H).

Método B

Etapa 1: una mezcla de 2-(4-((+/-)-3-hidroxiciclohexil)fenetoxi)acetato de *terc*-butilo diastereómero 4E (0,25 g, 0,75 mmol), trifluoro(fenil)borato de potasio (0,275 g, 1,50 mmol), DMAP (0,091 g, 0,75 mmol) y tamices moleculares de 4 Â (0,5 g) en DCM (3 ml) se agitó durante 5 min, después se añadió $Cu(OAc)_2$ (0,136 g, 0,747 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a ta en atmósfera de O_2. La reacción se filtró después y los sólidos se lavaron repetidas veces con DCM. Los filtrados combinados se lavaron con agua y salmuera, después se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2; 12 g; A = Hex, B = EtOAc; 15 min de gradiente del 0 % de B al 50 % de B; caudal = 12 ml/min) para dar el fenil éter deseado. Este material se disolvió en DCM (1 ml) y TFA (1 ml) y se agitó a TA durante 3 h (a este punto la LC/MS mostró reacción casi completa). Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Gradiente del 80 % de A:20 % de B al 0 % de A:100 % de B; (A = MeCN al 10 %/H_2O al 90 % + TFA al 0,1 %); (B = MeCN al 90 %/H_2O al 10 % + TFA al 0,1 %); detección a 220 nm; 10 min de gradiente; PHENOMENEX® Axia 5 µ C18, 30x100 mm) para proporcionar el compuesto del título (41 mg, 0,115 mmol, 15,4 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 - 7,71 (s a., 1H), 7,34 - 7,24 (m, 2H), 7,19 (s, 4H), 7,01 - 6,87 (m, 3H), 4,43 - 4,27 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,80 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,95 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,74 - 2,58 (m, 1H), 2,37 (dt, J=12,4, 1,5 Hz, 1H), 2,28 (d, J=11,8 Hz, 1H), 2,07 - 1,96 (m, 1H), 1,91 (d, J=12,7 Hz, 1H), 1,73 - 1,34 (m, 4H).

Ejemplo 5

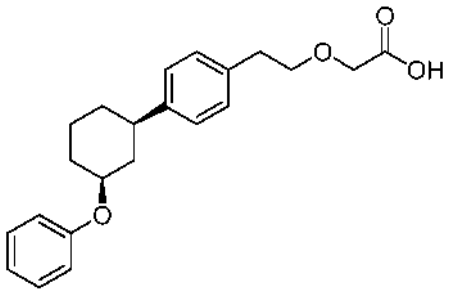
Ácido 2-(4-((1S,3R)-3-fenoxiciclohexil)fenetoxi)acético (cis-1,3-ciclohexilo enantiómero 1; la estereoquímica absoluta está arbitrariamente dibujada)



y

Ejemplo 6

Ácido 2-(4-((1R,3S)-3-fenoxiciclohexil)fenetoxi)acético (cis-1,3-ciclohexilo enantiómero 2; la estereoquímica absoluta está arbitrariamente dibujada)



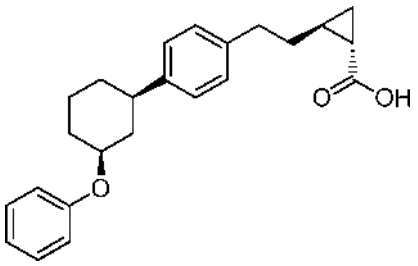
El ácido 2-(4-((+/-)-3-fenoxiciclohexil)fenetoxi)acético racémico del ejemplo 4 se separó por HPLC preparativa quiral (Berger Multigram II SFC; Columna: CHIRALPAK® OJ-H, 21 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: EtOH al 20 %/CO_2 al 80 %; condiciones de caudal: 45 ml/min, 5000 kPa (150 Bar), 40 ºC; detector de longitud de onda: 220 nm; inyección usando 0,5 ml de 33 mg/ml en EtOH/MeOH) para proporcionar los compuestos de los títulos 5 y 6.

El pico de elución más rápido (Ejemplo 5; 30 mg, 0,082 mmol, 43,2 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro. ee = 99 %. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 - 7,24 (m, 2H), 7,23 - 7,12 (m, 4H), 7,01 - 6,88 (m, 3H), 4,41 - 4,28 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,80 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,94 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,73 - 2,60 (m, 1H), 2,41 - 2,33 (m, 1H), 2,31 - 2,23 (m, 1H), 2,06 - 1,95 (m, 1H), 1,91 (d, J=12,7 Hz, 1H), 1,69 - 1,34 (m, 4H). $[\alpha]^{20}_D$ = +58 ° (c = 1 en MeOH).

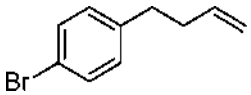
El pico de elución más lento (Ejemplo 6; 31,4 mg, 0,087 mmol, 46,2 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro. ee = 99 %. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,34 - 7,25 (m, 2H), 7,23 - 7,14 (m, 4H), 6,98 - 6,89 (m, 3H), 4,41 - 4,28 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,80 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,94 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,73 - 2,60 (m, 1H), 2,40 - 2,32 (m, 1H), 2,32 - 2,22 (m, 1H), 2,02 - 1,95 (m, 1H), 1,95 - 1,85 (m, 1H), 1,69 - 1,36 (m, 4H). $[\alpha]^{20}_D$ = -55 ° (c = 1 en MeOH).

Ejemplo 7

Ácido (1S,2S)-2-(4-((+/-)-3-fenoxiciclohexil)fenetil)ciclopropanocarboxílico (isómero cis-1,3-ciclohexilo; la estereoquímica absoluta del resto ciclohexilo está arbitrariamente dibujada)

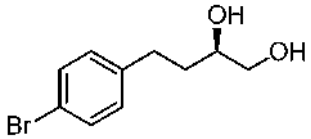


7A. 1-Bromo-4-(but-3-en-1-il)benceno



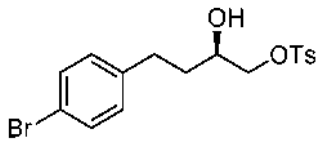
A una solución a 0 ºC de cloruro de alilmagnesio (60,0 ml de una solución 2 M en THF; 120 mmol) se le añadió gota a gota una solución de 1-bromo-4-(bromometil)benceno (20 g, 80 mmol) en THF (10 ml) durante 30 min. Después la reacción se dejó calentar lentamente a ta en atmósfera de Ar durante una noche, después se inactivó cuidadosamente con ácido cítrico 10 % acuoso (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2; 120 g; A = Hex, B = EtOAc; 30 min de gradiente del 0 % de B al 40 % de B; caudal = 80 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (16,21 g, 77 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 - 7,33 (m, 2H), 7,13 - 6,97 (m, 2H), 5,82 (ddt, J=17,1, 10,4, 6,5 Hz, 1H), 5,13 - 4,88 (m, 2H), 2,72 - 2,59 (m, 2H), 2,45 - 2,25 (m, 2H).

7B. (R)-4-(4-bromofenil)butan-1,2-diol



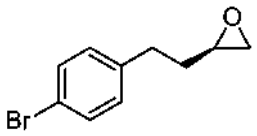
A una mezcla bifásica a 0 ºC de (DHQD)2PHAL (AD-mix-beta) (55,1 g, 70,8 mmol) en t-BuOH (250 ml) y agua (250 ml), se le añadió 1-bromo-4-(but-3-en-1-il)benceno (8,3 g, 39,3 mmol). La reacción se agitó a T 0 ºC durante una noche, después se añadió sulfito sódico (29,7 g, 236 mmol); la agitación a ta continuó durante 1 h (después de lo cual el color amarillo desapareció). La reacción se diluyo con agua (500 ml) y se extrajo con EtOAc (2x250 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2; 120 g; A = Hex, B = EtOAc; 15 min de gradiente del 0 % de B al 100 % de B; caudal = 40 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (8,07 g, 32,9 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro que se convirtió en un sólido de color blanco tras reposar. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,16 - 7,06 (m, 2H), 3,81 - 3,62 (m, 2H), 3,49 (ddd, J=10,9, 7,1, 4,3 Hz, 1H), 2,85 - 2,74 (m, 1H), 2,73 - 2,63 (m, 1H), 2,18 (d, J=3,9 Hz, 1H), 1,94 - 1,85 (m, 1H), 1,82 - 1,68 (m, 2H).

7C. 4-metilbencenosulfonato de (R)-4-(4-Bromofenil)-2-hidroxibutilo



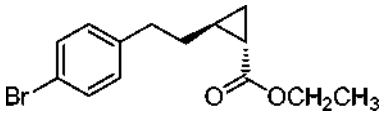
A una mezcla a 0 ºC de (R)-4-(4-bromofenil)butan-1,2-diol (8,07 g, 32,9 mmol) y piridina (32,9 ml) se le añadió en porciones cloruro de p-toluenosulfonilo (6,90 g, 36,2 mmol) y la reacción se agitó a 0 ºC durante una noche. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con Et_2O (2x75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl ac. 1 N (100 ml) y salmuera, después se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2; 120 g; A = Hex, B = EtOAc; 30 min de gradiente del 0 % de B al 100 % de B; caudal = 80 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (14,5 g, 26,1 mmol, 79 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,73 (dd, J=11,7, 8,4 Hz, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 3H), 7,05 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,15 (q, J=7,2 Hz, 1H), 4,09 - 4,00 (m, 1H), 3,97 - 3,89 (m, 1H), 3,84 (dd, J=7,0, 3,3 Hz, 1H), 2,81 - 2,71 (m, 1H), 2,64 (dt, J=14,0, 8,1 Hz, 1H), 2,49 - 2,47 (m, 3H), 1,80- 1,69 (m, 2H).

7D. (R)-2-(4-bromofenetil)oxirano



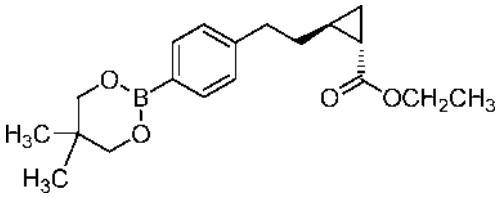
A KOH ac. (75 ml de una solución 2 N) se le añadió una solución de 4-metilbencenosulfonato (R)-4-(4-bromofenil)-2-hidroxibutilo (14,5 g, 26,1 mmol) en Et_2O (150 ml) a ta y la reacción se agitó durante una noche a ta. La fase orgánica se separó después y la fase acuosa se extrajo con Et_2O (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2; 80 g; A = Hex, B = EtOAc; 30 min de gradiente del 0 % de B al 50 % de B; caudal = 60 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (4,97 g, 21,9 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45 - 7,40 (m, 2H), 7,13 - 7,07 (m, 2H), 2,99 - 2,91 (m, 1H), 2,84 - 2,69 (m, 3H), 2,49 (dd, J=5,1, 2,6 Hz, 1H), 1,94 - 1,85 (m, 1H), 1,85 - 1,76 (m, 1H).

7E. 2-(4-bromofenetil)ciclopropanocarboxilato de (1S,2S)-etilo



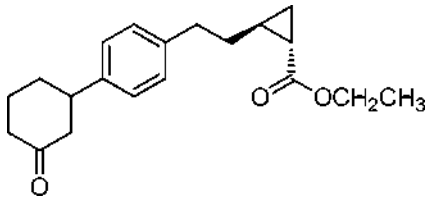
A una mezcla de NaOtBu (4,21 g, 43,8 mmol) y DME (25 ml) se le añadió gota a gota 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (9,99 ml, 50,3 mmol) durante 15 min mientras se mantenía la temperatura de reacción entre 20-30 ºC. A la solución homogénea, de color amarillo claro resultante, se le añadió una solución de (R)-2-(4-bromofenetil)oxirano (4,97 g, 21,9 mmol) en DME (10 ml) en una porción y la reacción se calentó a 60 ºC durante una noche en atmósfera de Ar, después a 70 ºC durante 5 h más. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con NH_4Cl ac. sat. y salmuera, después se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2; 120 g; A = Hex, B = EtOAc; 30 min de gradiente del 0 % de B al 50 % de B caudal = 80 ml/min; TLC R_f= 0,65 (4:1 Hex:EtOAc)) para proporcionar el compuesto del título (5,29 g, 17,8 mmol, 81 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43 - 7,38 (m, 2H), 7,09 - 7,03 (m, 2H), 4,13 (q, J=7,2 Hz, 2H), 2,69 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,67 - 1,56 (m, 2H), 1,42 - 1,32 (m, 2H), 1,31 - 1,25(m, 3H), 1,17 (dt, J=8,7, 4,5 Hz, 1H), 0,69 (ddd, J=8,1, 6,3, 4,3 Hz, 1H). $[\alpha]^{20}_D$ = +44,8 ° (c = 1 en MeOH).

7F. 2-(4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenetil)-ciclopropanocarboxilato de (1S,2S)-etilo



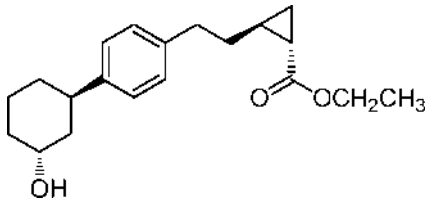
El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-bromofenetil)ciclopropanocarboxilato de (15,2S)-etilo usando el mismo procedimiento al usado para la síntesis del compuesto 4B a partir del compuesto 4A. El compuesto del título (4,72 g, 14,29 mmol, 94 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,64 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,09 (d, J=8,0 Hz, 2H), 4,03 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,69 (s, 4H), 2,65 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,58 - 1,51 (m, 2H), 1,35 - 1,24 (m, 2H), 1,21 - 1,15 (m, 3H), 1,10 - 1,04 (m, 1H), 0,97 - 0,93 (m, 7H).

7G. 2-(4-(3-oxociclohexil)fenetil)ciclopropanocarboxilato de (1S,2S)-etilo



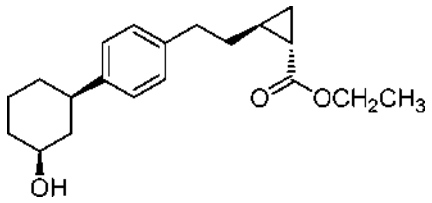
El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenetil)-ciclopropanocarboxilato de (15,2S)-etilo usando el mismo procedimiento al usado para la preparación del compuesto 4C a partir del compuesto 4B. El compuesto del título (0,67 g, 2,13 mmol, 70,4 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un sólido de color castaño. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,15 (s, 4H), 4,19 - 4,07 (m, 2H), 3,06 - 2,95 (m, 1H), 2,72 (t, J=7,7 Hz, 2H), 2,63 - 2,58 (m, 1H), 2,54 (dd, J=12,5, 1,0 Hz, 1H), 2,51 - 2,45 (m, 1H), 2,44 - 2,35 (m, 1H), 2,16 (ddd, J=9,7, 6,4, 3,2 Hz, 1H), 2,12 - 2,05 (m, 1H), 1,91 - 1,74 (m, 2H), 1,69 - 1,57 (m, 2H), 1,44 - 1,36 (m, 2H), 1,28 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,18 (dt, J=8,7, 4,5 Hz, 1H), 0,72 (ddd, J=8,0, 6,4, 4,3 Hz, 1H).

7H. (2-(4-((+/-)-3-hidroxiciclohexil)fenetil)ciclopropanocarboxilato de 1S,2S)-etilo (trans-1,3-ciclohexilo diastereómero 1; la estereoquímica absoluta del resto ciclohexilo está arbitrariamente dibujada)



y

7I. 2-(4-((+/-)-3-hidroxiciclohexil)fenetil)ciclopropanocarboxilato de (1S,2S)-etilo (cis-1,3-ciclohexilo diastereómero 2; la estereoquímica absoluta del resto ciclohexilo está arbitrariamente dibujada)



A una solución de 2-(4-(3-oxociclohexil)fenetil)ciclopropanocarboxilato de (1S,2S)-etilo (0,67 g, 2,13 mmol) en MeOH (42,6 ml) se le añadió $NaBH_4$ (0,081 g, 2,13 mmol) en porciones. La reacción se agitó en atmósfera de Ar durante una noche a ta, después se inactivó con HCl ac. 1 N (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2; 40 g; A = Hex, B = EtOAc; 15 min de gradiente del 0 % de B al 50 % de B; caudal = 40 ml/min; las fracciones que contenían el producto se identificaron mediante TLC usando tinción de PMA) para proporcionar dos productos.

El diastereómero de elución más rápido 7H (0,13 g, 0,411 mmol, 19,3 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite incoloro. RMN ^{1}H (500 MHz, CDCl3) δ 7,08 - 6,98 (m, 4H), 4,10 - 4,00 (m, 2H), 3,65 (tt, J=10,9, 4,3 Hz, 1H), 2,61 (t, J=7,7 Hz, 2H), 2,48 (tt, J=12,3, 3,3 Hz, 1H), 2,11 - 2,05 (m, 1H), 2,01 - 1,95 (m, 1H), 1,84 - 1,79 (m, 1H), 1,77 - 1,71 (m, 1H), 1,59 - 1,47 (m, 3H), 1,39 - 1,27 (m, 4H), 1,26 - 1,21 (m, 1H), 1,20 - 1,16 (m, 4H), 1,09 (dt, J=8,7, 4,5 Hz, 1H).

El diastereómero de elución más lento 71 (0,45 g, 1,422 mmol, 66,7 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite incoloro. RMN ^{1}H (500 MHz, CDCl3) δ 7,17 - 7,09 (m, 4H), 4,27 - 4,23 (m, 1H), 4,19 - 4,07 (m, 2H), 3,00 (tt, J=12,2, 3,3 Hz, 1H), 2,71 (t, J=7,7 Hz, 2H), 2,01 - 1,94 (m, 1H), 1,93 - 1,88 (m, 1H), 1,87 - 1,80 (m, 2H), 1,74 - 1,54 (m, 5H), 1,49 - 1,36 (m, 3H), 1,32- 1,24 (m, 3H), 1,18 (dt, J=8,8, 4,4 Hz, 1H), 0,72 (ddd, J=8,3, 6,3, 4,1 Hz, 1H).

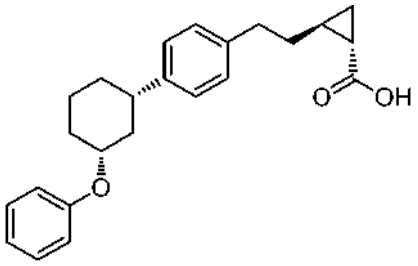
Ejemplo 7

A una mezcla a 0 ºC de 2-(4-((+/-)-3-hidroxiciclohexil)fenetil)ciclopropanocarboxilato de (15,2S)-etilo (trans-1,3-ciclohexilo diastereómero; 120 mg, 0,379 mmol), fenol (71,4 mg, 0,758 mmol), Ph_3P (199 mg, 0,758 mmol) en THF (5 ml) se le añadió gota a gota una solución de DIAD (0,147 ml, 0,758 mmol) en THF (1 ml) durante 10 min. la reacción de dejó calentar lentamente a ta durante una noche en atmósfera de Ar, después se concentró al vacío y el residuo se cromatografió (SiO_2; 12 g; A = Hex, B = EtOAc; 15 min de gradiente del 0 % de B al 40 de % B; caudal =

24 ml/min; TLC R_f= 0,65; 4:1 Hex:EtOAc) para dar el producto de fenil éter deseado. Una mezcla de este material en KOH (2 N en MeOH; 1 ml) y agua (1 ml) se agitó a ta durante una noche, después se repartió entre. HCl ac. 1 N (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2x5 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 de MeCN:agua con NH_4OAc 10 mM; fase móvil B: 95:5 de MeCN: agua con NH_4OAc 10 mM; gradiente continuo del 35-70 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (45,6 mg, 0,118 mmol, 31 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,30 - 7,23 (m, 2H), 7,18-7,14 (m, 2H), 7,13 - 7,09 (m, 2H), 6,98 - 6,93 (m, 2H), 6,89 (t, J=7,3 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 2,69 (s a., 1H), 2,64 - 2,57 (m, 2H), 2,14 (s a., 2H), 1,91 - 1,81 (m, 1H), 1,80 - 1,72 (m, 1H), 1,58 - 1,47 (m, 4H), 1,41 - 1,29 (m, 3H), 1,25 - 1,14 (m, 1H), 0,97 - 0,90 (m, 1H), 0,71 (dt, J=3,9, 2,0 Hz, 1H).

Ejemplo 8

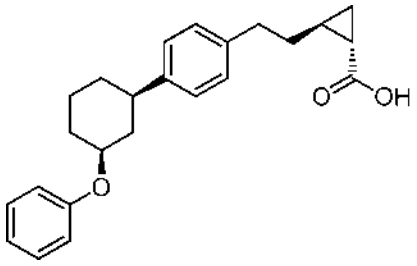
Ácido (1S,2S)-2-(4-((1S,3S)-3-fenoxiciclohexil)fenetil)ciclopropanocarboxílico (trans-1,3-ciclohexilo enantiómero 1; la estereoquímica absoluta del resto ciclohexilo está arbitrariamente dibujada)



y

Ejemplo 9

Ácido (1S,2S)-2-(4-((1R,3R)-3-fenoxiciclohexil)fenetil)ciclopropanocarboxílico (trans-1,3-ciclohexilo enantiómero 2; la estereoquímica absoluta del resto ciclohexilo está arbitrariamente dibujada)



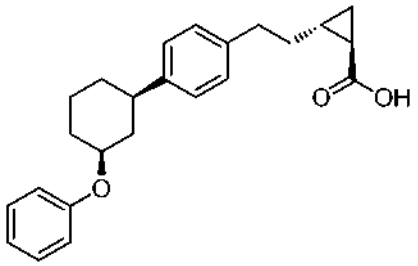
La mezcla racémica del ejemplo 7 se separó por HPLC preparativa quiral (Instrumento= PIC Solution 200 SFC; Columna: CHIRALPAK® OJ-H, 21 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: EtOH al 25 %/CO_2 al 75 %; condiciones de caudal: 45 ml/min, 5000 kPa (150 Bar), 40 ºC; detector de longitud de onda: 220 nm; detalles de inyección: 0,5 ml de 9 mg/ml en EtOH) para proporcionar los compuestos del título:

El enantiómero de elución más rápido del ejemplo 8 (11 mg, 0,030 mmol, 29,1 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro. ee > 99 %. RMN ^{1}H (500 MHz, CDCl3) δ 7,21 - 7,15 (m, 2H), 7,08 - 6,99 (m, 4H), 6,87 - 6,81 (m, 3H), 4,27 - 4,20 (m, 1H), 2,67 - 2,50 (m, 3H), 2,30-2,23 (m, 1H), 2,17 (d, J=11,8 Hz, 1H), 1,92 - 1,85 (m, 1H), 1,84- 1,75 (m, 1H), 1,59 - 1,49 (m, 3H), 1,46 - 1,27 (m, 5H), 1,15 (s a., 1H), 0,70 (s a., 1H).

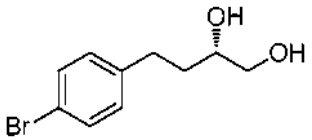
El enantiómero de elución más lento del ejemplo 9 (12 mg, 0,032 mmol, 31,8 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro. ee > 99 %. RMN ^{1}H (500 MHz, CDCl3) δ 7,26 - 7,13 (m, 2H), 7,10 - 6,94 (m, 4H), 6,89 - 6,78 (m, 3H), 4,30 - 4,18 (m, 1H), 2,67 - 2,49 (m, 3H), 2,31-2,23 (m, 1H), 2,17 (d, J=11,8 Hz, 1H), 1,94 - 1,85 (m, 1H), 1,80 (d, J=12,7 Hz, 1H), 1,59 - 1,49 (m, 3H), 1,46 - 1,27 (m, 5H), 1,16 (d, J=12,4 Hz, 1H), 0,70 (s a., 1H).

Ejemplo 10

Ácido (1R,2R)-2-(4-((+/-)-3-fenoxiciclohexil)fenetil)ciclopropanocarboxílico (isómero cis-1,3-ciclohexilo; la estereoquímica absoluta del resto ciclohexilo está arbitrariamente dibujada)

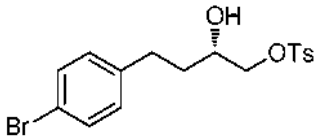


10A. (S)-4-(4-bromofenil)butan-1,2-diol



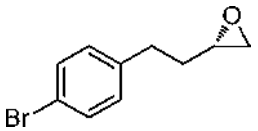
El compuesto del título se preparó a partir de 1-bromo-4-(but-3-en-1-il)benceno usando el mismo procedimiento al de la generación del compuesto 7B a partir del compuesto 7A, excepto porque se usó $(DHQ)_2PHAL$ (AD-mix-alfa) en vez de $(DHQD)_2PHAL$ (AD- mix-beta). El compuesto del título (7,58 g, 30,9 mmol, 82 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un sólido blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46 - 7,34 (m, 2H), 7,14 - 7,03 (m, 2H), 3,78 - 3,60 (m, 2H), 3,56 - 3,40 (m, 1H), 2,83 - 2,72 (m, 1H), 2,71 - 2,61 (m, 1H), 2,11 (d, J=4,4 Hz, 1H), 1,83 - 1,68 (m, 3H).

10B. 4-metilbencenosulfonato de (S)-4-(4-bromofenil)-2-hidroxibutilo



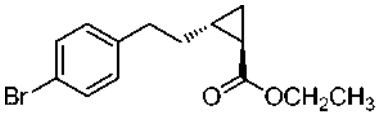
El compuesto del título se preparó a partir de (S)-4-(4-bromofenil)butan-1,2-diol por un procedimiento análogo al usado para la síntesis del compuesto 7C a partir del compuesto 7B. El compuesto del título (7,46 g, 18,76 mmol, 60,7 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 - 7,76 (m, 2H), 7,41 - 7,31 (m, 4H), 7,05 - 6,99 (m, 2H), 4,01 (dd, J=10,2, 3,0 Hz, 1H), 3,93 - 3,88 (m, 1H), 3,85 - 3,77 (m, 1H), 2,78 - 2,69 (m, 1H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,48 - 2,44 (m, 3H), 2,13 (dd, J=5,0, 0,6 Hz, 1H), 1,77 - 1,62 (m, 2H).

10C. (S)-2-(4-bromofenetil)oxirano



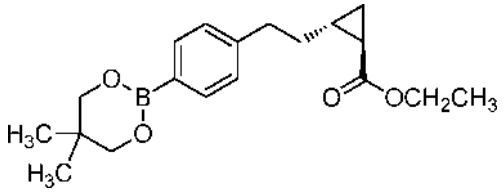
[00202] El compuesto del título se preparó a partir de 4-metilbencenosulfonato de (S)-4-(4-bromofenil)-2-hidroxibutilo mediante un procedimiento análogo al usado para la síntesis del compuesto 7D a partir del compuesto 7C. El compuesto del título (3,87 g, 17,04 mmol, 91 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46 - 7,36 (m, 2H), 7,13 - 7,04 (m, 2H), 2,98 - 2,88 (m, 1H), 2,84 - 2,66 (m, 3H), 2,47 (dd, J=5,0, 2,8 Hz, 1H), 1,92 - 1,83 (m, 1H), 1,82 - 1,74 (m, 1H).

10D. 2-(4-bromofenetil)ciclopropanocarboxilato de (1R,2R)-etilo



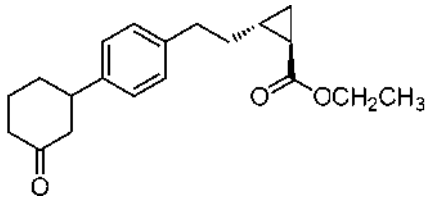
El compuesto del título se preparó a partir de (S)-2-(4-bromofenetil)oxirano mediante un procedimiento análogo al usado para la síntesis del compuesto 7E a partir del compuesto 7D. El compuesto del título (1,98 g, 6,66 mmol, 40,3 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44 - 7,34 (m, 2H), 7,10 - 6,99 (m, 2H), 4,10 (q, J=7,2 Hz, 2H), 2,67 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,63 - 1,55 (m, 2H), 1,39 - 1,30 (m, 2H), 1,28 - 1,23 (m, 3H), 1,18-1,11 (m, 1H), 0,67 (ddd, J=8,1, 6,5, 4,4 Hz, 1H). $[\alpha]^{20}_D$ =-37,7 ° (c = 1 en MeOH).

10E. 2-(4-(5,5-dimetil-l,3,2-dioxaborinan-2-il)fenetil)-ciclopropanocarboxilato de (1R,2R)-etilo



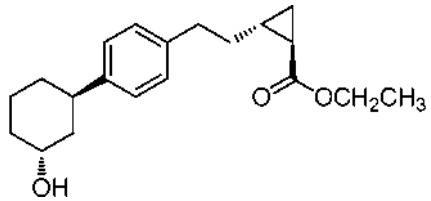
El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-bromofenetil)ciclopropanocarboxilato de (1R,2R)-etilo mediante un procedimiento análogo al usado para la síntesis del compuesto 4B a partir del compuesto 4A. El compuesto del título (1,91 g, 5,78 mmol, 96 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 - 7,68 (m, 2H), 7,18 (d, J=8,0 Hz, 2H), 4,13 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,83 - 3,72 (m, 4H), 2,75 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,69 - 1,57 (m, 2H), 1,37 (dd, J=8,1, 4,5 Hz, 2H), 1,31 - 1,24 (m, 3H), 1,21 - 1,14 (m, 1H), 1,09 - 1,00 (m, 6H), 0,70 (td, J=4,1, 2,2 Hz, 1H).

10F. 2-(4-(3-oxociclohexil)fenetil)ciclopropanocarboxilato de (1R,2R)-etilo



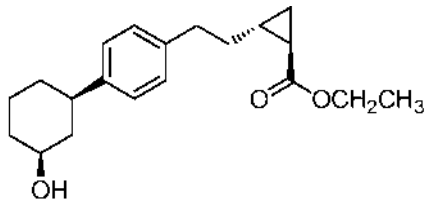
El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenetil)-ciclopropanocarboxilato de (1R,2R)-etilo y ciclohexenona por un procedimiento análogo al usado para la síntesis del compuesto 4C a partir del compuesto 4B. El compuesto del título (0,86 g, 2,74 mmol, 90 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,21 - 7,07 (m, 4H), 4,14 (qd, J=7,2, 1,7 Hz, 2H), 3,00 (s, 1H), 2,72 (t, J=7,7 Hz, 2H), 2,59 (dt, J=4,3, 2,0 Hz, 1H), 2,56 - 2,45 (m, 2H), 2,43 - 2,34 (m, 1H), 2,17 (td, J=6,4, 3,2 Hz, 1H), 2,12 - 2,05 (m, 1H), 1,89 - 1,74 (m, 2H), 1,67 - 1,58 (m, 2H), 1,44 - 1,36 (m, 2H), 1,28 (t, J=7,0 Hz, 3H), 1,18 (dt, J=8,8, 4,4 Hz, 1H), 0,72 (ddd, J=8,3, 6,3, 4,1 Hz, 1H).

10G. 2-(4-((+/-)-3-hidroxiciclohexil)fenetil)ciclopropanocarboxilato de (1R,2R)-etilo (diastereómero 1; la estereoquímica absoluta del resto ciclohexilo está arbitrariamente dibujada)



y

10H. 2-(4-((+/-)-3-hidroxiciclohexil)fenetil)-ciclopropanocarboxilato de (1R,2R)-etilo (diastereómero 2; la estereoquímica absoluta del resto ciclohexilo está arbitrariamente dibujada)



Los compuestos 10G y 10H se prepararon a partir de 2-(4-(3-oxociclohexil)fenetil)ciclopropanocarboxilato de (1R,2R)-etilo 10F por el mismo procedimiento que el usado para la síntesis de los compuestos 7H y 7I a partir de 7G. Los compuestos de los títulos se obtuvieron como una mezcla de diastereómeros.

El diastereómero de elución más rápido 10G (174 mg, 0,550 mmol, 20,1 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,04 (q, J=8,1 Hz, 4H), 4,20 - 4,13 (m, 1H), 4,10 - 3,98 (m, 2H), 2,90 (tt, J=12,2, 3,4 Hz, 1H), 2,61 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,92 - 1,68 (m, 4H), 1,65 - 1,44 (m, 6H), 1,42 - 1,25 (m,

3H), 1,22 - 1,15 (m, 3H), 1,08 (dt, J=8,7, 4,5 Hz, 1H), 0,62 (ddd, J=8,1, 6,3, 4,1 Hz, 1H).

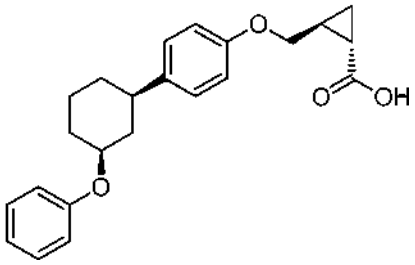
El diastereómero de elución más lento 10H (520 mg, 1,64 mmol, 60,1 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,18 - 7,08 (m, 4H), 4,20 - 4,09 (m, 2H), 3,75 (tt, J=10,8, 4,2 Hz, 1H), 2,71 (t, J=7,7 Hz, 2H), 2,58 (tt, J=12,2, 3,3 Hz, 1H), 2,22 - 2,15 (m, 1H), 2,13 - 2,04 (m, 1H), 1,96 - 1,88 (m, 1H), 1,88 - 1,80 (m, 1H), 1,71 - 1,55 (m, 4H), 1,51 - 1,37 (m, 4H), 1,35 - 1,24 (m, 4H), 1,18 (dt, J=8,6, 4,4 Hz, 1H), 0,72 (ddd, J=8,1, 6,4, 4,2 Hz, 1H).

Ejemplo 10

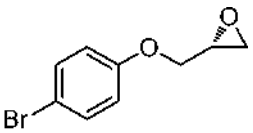
A una mezcla a 0 ºC del diastereómero 10G (0,174 g, 0,55 mmol), fenol (0,103 g, 1,10 mmol), Ph_3P (0,288 g, 1,10 mmol) y THF (7 ml) se le añadió gota a gota una solución de DIAD (0,214 ml, 1,10 mmol) en THF (2 ml) durante 10 min. La reacción de dejó calentar lentamente a Ta durante una noche en atmósfera de Ar. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se cromatografió (SiO_2; 12 g; A = Hex, B = EtOAc; 15 min de gradiente del 0 % de B al 40 % de B; caudal = 24 ml/min; TLC R_f= 0,65; 4:1 Hex:EtOAc) para dar el éster de fenil éter deseado. Una solución de este producto en KOH (2 N en MeOH) (5 ml), THF (1 ml) y agua (1 gota) se agitó durante una noche a TA, después se dividió en HCl ac. 1 N (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2x5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 MeCN:agua con NH_4OAc 10 mM; fase móvil B: 95:5 MeCN:agua con NH_4OAc 10-mM; Gradiente: 35-70 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min) para dar el compuesto del título (40,4 mg, 0,110 mmol, 20,0 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d^) δ 7,26 (dd, J=8,7, 7,3 Hz, 2H), 7,17 - 7,14 (m, 2H), 7,13 - 7,08 (m, 2H), 6,95 (dd, J=8,7, 1,0 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 4,45 - 4,37 (m, 1H), 2,72 - 2,65 (m, 1H), 2,61 (s, 2H), 2,20 - 2,09 (m, 2H), 1,89 - 1,83 (m, 1H), 1,79 - 1,72 (m, 1H), 1,58 - 1,45 (m, 4H), 1,40 - 1,28 (m, 3H), 1,23 - 1,13 (m, 1H), 0,97 - 0,89 (m, 1H), 0,74 - 0,67 (m, 1H).

Ejemplo 11

Ácido (1S,2S)-2-((4-((+/-)-3-fenoxiciclohexil)fenoxi)metil)ciclopropanocarboxílico (la estereoquímica absoluta del resto ciclohexilo está arbitrariamente dibujada)

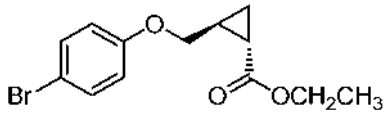


11A. (R)-2-((4-bromofenoxi)metil)oxirano



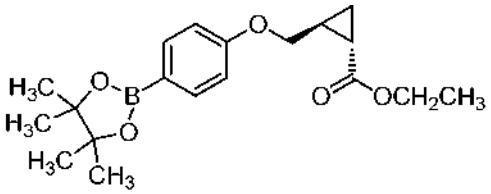
A una solución bifásica a 0 ºC de (S)-2-(clorometil)oxirano (12,03 g, 130 mmol), cloruro de N,N,N-trimetil-1-fenilmetanaminio (1,610 g, 8,67 mmol), tolueno (30 ml) y agua (30 ml) se le añadieron sucesivamente 4-bromofenol (15 g, 87 mmol) y NaOH ac. 6 N (18,8 ml, 113 mmol; gota a gota) durante 30 min. La reacción se dejó después alcanzar lentamente ta durante la noche, después se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con. KOH ac. 1 N. (3x75 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2; 120 g; A = Hex, B = EtOAc; 30 min de gradiente del 0 % de B al 20 % de B; caudal = 80 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (12,68 g, 55,4 mmol, 63,8 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43 - 7,32 (m, 2H), 6,86 - 6,76 (m, 2H), 4,20 (dd, J=11,0, 3,1 Hz, 1H), 3,90 (dd, J=11,0, 5,7 Hz, 1H), 3,40 - 3,29 (m, 1H), 2,90 (dd, J=4,8, 4,2 Hz, 1H), 2,74 (dd, J=4,8, 2,6 Hz, 1H). $[\alpha]^{20}_D$ = -9,2° (c = 1 en MeOH).

11B. 2-((4-bromofenoxi)metil)ciclopropanocarboxilato de (1S,2S)-etilo



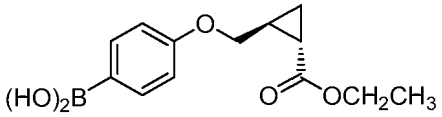
A una suspensión a 0 ºC de NaH (3,93 g, 98 mmol, 60 % de dispersión en aceite mineral) y tolueno (80 ml) se le añadió 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo recién destilado (26,2 ml, 131 mmol) durante 50 min. Después de agitar durante otros 10 min, se añadió una solución de (R)-2-((4-bromo-fenoxi)metil)oxirano (7,5 g, 32,7 mmol; secado por azeotropación con tolueno) en tolueno (20 ml) gota a gota durante 20 min. La reacción se calentó a 80 ºC en atmósfera de Ar durante 18 h, después a reflujo durante 5 h, después se enfrió a ta y se disolvió en EtOAc (150 ml). La fase orgánica se lavó con NH_4Cl ac. sat. y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2; cartucho de 120 g; A = Hex, B = EtOAc; 30 min de gradiente del 0 % de B al 100 % de B caudal = 80 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (3,14 g, 10,50 mmol, 32,1 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 - 7,31 (m, 2H), 6,84 - 6,65 (m, 2H), 4,20 - 4,08 (m, 2H), 3,91 (dd, J=10,1, 5,9 Hz, 1H), 3,83 (dd, J=10,1, 6,6 Hz, 1H), 1,95 - 1,81 (m, 1H), 1,76 - 1,62 (m, 1H), 1,34 - 1,23 (m, 4H), 0,98 (ddd, J=8,5, 6,2, 4,4 Hz, 1H). $[\alpha]^{20}_D$ = -63 ° (c = 1 en MeOH).

11C. 2-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)metil)ciclopropanocarboxilato de (1S,2S)-etilo



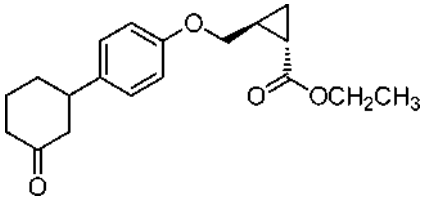
El título se preparó a partir de 2-((4-bromofenoxi)metil)ciclo-propanocarboxilato de (15,2S)-etilo mediante el mismo procedimiento que el usado para la síntesis del compuesto 1C a partir del compuesto 1B. El compuesto del título se obtuvo (0,97 g, 2,80 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80 - 7,66 (m, 2H), 6,92 - 6,77 (m, 2H), 4,14 (dd, J=7,3, 0,7 Hz, 2H), 3,96 (d, J=5,9 Hz, 1H), 3,91 (d, J=6,4 Hz, 1H), 1,94 - 1,84 (m, 1H), 1,75 - 1,66 (m, 1H), 1,36-1,31 (m, 12H), 1,31-1,27 (m, 4H), 1,03-0,96 (m, 1H).

11D. Ácido (4-(((1S,2S)-2-(etoxicarbonil)ciclopropil)metoxi)fenil)borónico



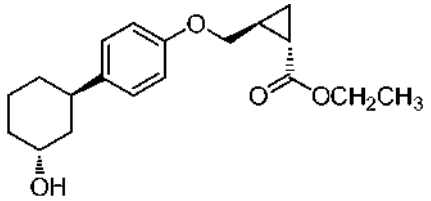
El compuesto del título se preparó a partir de 2-((4-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)metil)ciclopropanocarboxilato de (15,2S)-etilo mediante un procedimiento análogo al usado para la síntesis del compuesto 1D a partir del compuesto 1C. El compuesto del título (0,54 g, 2,045 mmol, 80 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (500 MHz, CD_3CN) δ 8,23 - 8,12 (m, 2H), 7,09 - 7,01 (m, 2H), 4,18 - 4,10 (m, 3H), 3,93 (dd, J=10,2, 7,4 Hz, 1H), 1,91 - 1,81 (m, 1H), 1,77 - 1,71 (m, 1H), 1,30 - 1,23 (m, 4H), 1,09-1,01 (m, 1H).

11E. 2-((4-(3-oxociclohexil)fenoxi)metil)ciclopropanocarboxilato de (1S,2S)-etilo



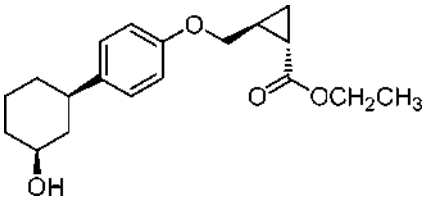
El compuesto del título se preparó a partir de ácido (4-(((1S,2S)-2(etoxicarbonil)ciclopropil)metoxi)fenil)borónico mediante un procedimiento análogo al usado para la síntesis del compuesto 1E a partir del compuesto 1D. El compuesto del título (0,57 g, 1,80 mmol, 88 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,19 - 7,06 (m, 2H), 6,93 - 6,74 (m, 2H), 4,21 - 4,09 (m, 2H), 3,96 - 3,90 (m, 1H), 3,89 - 3,83 (m, 1H), 2,95 (ddt, J=11,6, 7,8, 4,0 Hz, 1H), 2,60 - 2,54 (m, 1H), 2,52 - 2,42 (m, 2H), 2,41 - 2,31 (m, 1H), 2,13 (ddt, J=9,7, 6,4, 3,3 Hz, 1H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,92 - 1,85 (m, 1H), 1,85 - 1,73 (m, 2H), 1,72 - 1,65 (m, 1H), 1,32 - 1,24 (m, 4H), 0,98 (ddd, J=8,5, 6,3, 4,4 Hz, 1H).

11F. 2-((4-((+/-)-3-hidroxiciclohexil)fenoxi)metil)ciclopropanocarboxilato de (1S,2S)-etilo



y

11G. 2-((4-((+/-)-3-hidroxiciclohexil)fenoxi)metil)ciclopropanocarboxilato de (15,2S)-etilo



Los compuestos 11F y 11G se prepararon por un procedimiento análogo al usado para la generación de los compuestos 1F y 1G usando 11E en vez de 1E para proporcionar los compuestos de los títulos:

El diastereómero de elución más rápida 11F (118 mg, 0,371 mmol, 22,6 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,16 - 7,06 (m, 2H), 6,86 - 6,76 (m, 2H), 4,24 - 4,19 (m, 1H), 4,17 - 4,09 (m, 2H), 3,93 - 3,81 (m, 2H), 3,00 - 2,90 (m, 1H), 1,97 - 1,73 (m, 6H), 1,71-1,59 (m, 3H), 1,57 - 1,49 (m, 1H), 1,45 - 1,36 (m, 1H), 1,30 - 1,25 (m, 4H), 0,97 (ddd, J=8,5, 6,3, 4,5 Hz, 1H).

El diastereómero de elución más lento 11G (290 mg, 0,911 mmol, 55,4 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,15 - 7,07 (m, 2H), 6,86 - 6,77 (m, 2H), 4,20 - 4,10 (m, 2H), 3,96 - 3,82 (m, 2H), 3,78 - 3,66 (m, 1H), 2,53 (tt, J=12,2, 3,3 Hz, 1H), 2,19 - 2,10 (m, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,93 - 1,85 (m, 2H), 1,82 - 1,76 (m, 1H), 1,72 - 1,65 (m, 1H), 1,59 (s a., 1H), 1,46 - 1,34 (m, 2H), 1,32-1,21 (m, 6H), 0,98 (ddd, J=8,5, 6,3, 4,5 Hz, 1H).

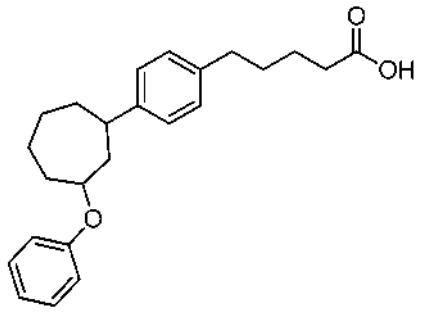
Ejemplo 11

A una mezcla a 0 ºC de 2-((4-((+/-)-3-hidroxiciclohexil)fenoxi)metil)ciclopropanocarboxilato de (1S,2S)-etilo, diastereómero 11F (0,090 g, 0,283 mmol), fenol (0,053 g, 0,565 mmol) y Ph_3P (0,148 g, 0,565 mmol) en THF (2 ml) se le añadió gota a gota DIAD (0,110 ml, 0,565 mmol) durante 10 min. La reacción se dejó calentar a ta toda la noche en atmósfera de Ar. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se cromatografió (SiO_2; 24 g; A = Hex, B = EtOAc; 15 min de gradiente del 0 % de B al 40 % de B;

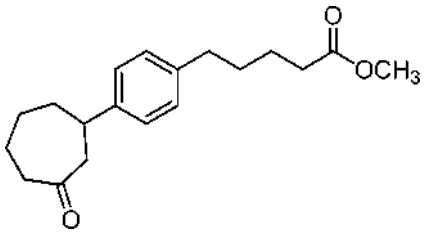
caudal = 24 ml/min; TLC R_f= 0,65; 4:1 Hex:EtOAc) para dar el producto de fenil éter deseado. Este material se disolvió en KOH (2 N en MeOH) (2 ml) y agua (1 gota), después se agitó a TA durante 2 h. Se añadió HCl ac. 1 N (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2x5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, después se secaron con (Na_2SO_4) y después se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 MeCN:agua con NH_4OAc 10 mM; fase móvil B: 95:5 MeCN:agua con NH_4OAc 10 mM; Gradiente: 35-70 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (17,9 mg, 0,046 mmol, 16,4 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,27 (t, J=7,8 Hz, 2H), 7,17 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,96 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,90 (t, J=7,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,47 - 4,37 (m, 1H), 3,95 (dd, J=10,5, 6,3 Hz, 1H), 3,80 (dd, J=10,3, 7,3 Hz, 1H), 2,71 - 2,64 (m, 1H), 2,14 (t, J=11,4 Hz, 2H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,78 - 1,65 (m, 2H), 1,59 (dt, J=8,4, 4,3 Hz, 1H), 1,55 - 1,45 (m, 2H), 1,41 - 1,28 (m, 2H), 1,07 (dt, J=8,7, 4,3 Hz, 1H), 0,98 - 0,90 (m, 1H).

Ejemplo 12

Ácido 5-(4-(3-fenoxicicloheptil)fenil)pentanoico (diastereómero 1)

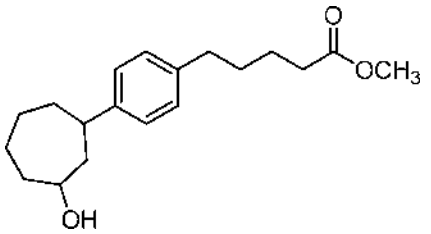


12A. 5-(4-(3-oxocicloheptil)fenil)pentanoato de metilo



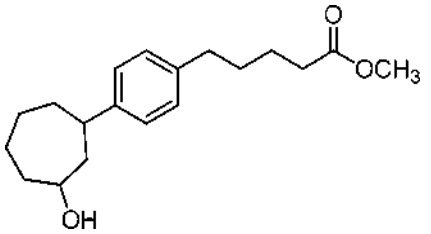
El compuesto del título se preparó a partir de ácido (4-(5-metoxi-5-oxopentil)fenil)borónico y 2-cicloheptenona mediante un procedimiento análogo al usado para la síntesis del compuesto 1E. El compuesto del título (0,58 g, 1,92 mmol, 69,7 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite incoloro. RMN ^{1}H (500 MHz, CDCl3) δ 7,13 - 7,05 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 2,97 - 2,84 (m, 2H), 2,66 - 2,54 (m, 5H), 2,38 - 2,28 (m, 2H), 2,11-1,94 (m, 3H), 1,77 - 1,60 (m, 6H), 1,55 - 1,43 (m, 1H).

12B. 5-(4-(3-hidroxicicloheptil)fenil)pentanoato de metilo (diastereómero 1)



y

12C. 5-(4-(3-hidroxicicloheptil)fenil)pentanoato de metilo (diastereómero 2)



Los compuestos 12B y 12C se prepararon a partir de 5-(4-(3-oxocicloheptil)fenil)pentanoato de metilo mediante un procedimiento análogo al usado para la síntesis de los compuestos 1F 1 1G a partir del compuesto 1E.

El diastereómero de elución más rápido 12B (360 mg, 1,18 mmol, 61,7 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (500 MHz, CDCl3) δ 7,14 - 7,04 (m, 4H), 4,15 (s a., 1H), 3,66 (s, 3H), 3,06 - 2,93 (m, 1H), 2,58 (t, J=7,3 Hz, 2H), 2,37 - 2,29 (m, 2H), 2,13 - 2,04 (m, 1H), 2,03 - 1,95 (m, 2H), 1,94 - 1,88 (m, 1H), 1,87 - 1,78 (m, 2H), 1,75 - 1,50 (m, 7H), 1,46 - 1,37 (m, 1H), 1,33 (s a., 1H).

El diastereómero de elución más lento 12C (150 mg, 0,493 mmol, 25,7 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,12 - 7,05 (m, 4H), 3,97 - 3,88 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,70 - 2,62 (m, 1H), 2,59 (t, J=7,3 Hz, 2H), 2,35 - 2,30 (m, 2H), 2,14 - 2,07 (m, 1H), 2,03 (s a., 1H), 1,92 - 1,83 (m, 2H),

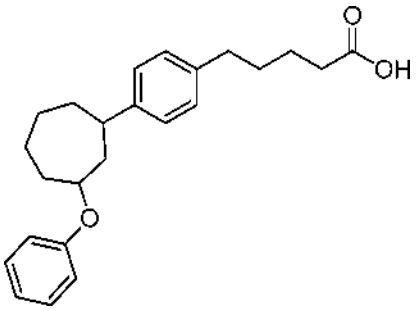
1,75 (s a., 1H), 1,71 - 1,53 (m, 9H), 1,37 (d, J=3,3 Hz, 1H).

Ejemplo 12

El compuesto del título se preparó a partir de 5-(4-(3-hidroxicicloheptil)fenil)pentanoato de metilo (diastereómero 1; Ejemplo 12B) mediante un procedimiento de 2 etapas análogo al usado para la síntesis del ejemplo 1 a partir del ejemplo 1F. El compuesto del título (85 mg, 0,230 mmol, 69,9 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (500 M Hz, $CDCl_3$) δ 7,28 - 7,19 (m, 2H), 7,13 - 7,03 (m, 4H), 6,91 - 6,79 (m, 3H), 4,47 (ddt, J=9,9, 8,2, 4,1 Hz, 1H), 2,70 (tt, J=11,0, 2,9 Hz, 1H), 2,57 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,35 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,31 - 2,25 (m, 1H), 2,18 - 2,08 (m, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,97 - 1,89 (m, 2H), 1,87 - 1,52 (m, 9H).

Ejemplo 13

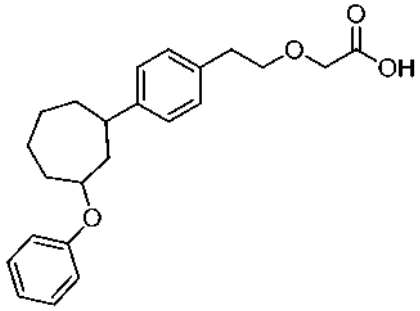
Ácido 5-(4-(3-fenoxicicloheptil)fenil)pentanoico (diastereómero 2)



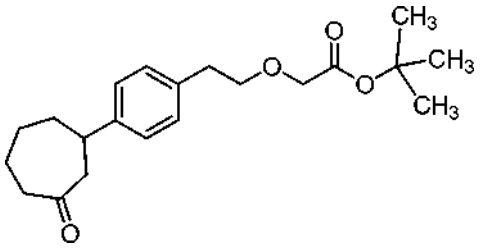
El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-(4-(3-hidroxicicloheptil)fenil)pentanoato de metilo (diastereómero 2, Ejemplo 12C) usando la misma secuencia sintética que para la síntesis del Ejemplo 12 a partir de 12B. El compuesto del título (66 mg, 0,177 mmol, 67,3 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,26 - 7,19 (m, 2H), 7,12 - 7,04 (m, 4H), 6,91 - 6,82 (m, 3H), 4,68 - 4,60 (m, 1H), 3,12 - 3,04 (m, 1H), 2,58 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,41 - 2,33 (m, 2H), 2,29 - 2,20 (m, 1H), 2,14 - 2,03 (m, 2H), 2,02 - 1,84 (m, 4H), 1,75 - 1,55 (m, 6H), 1,54 - 1,39 (m, 1H).

Ejemplo 14

Ácido 2-(4-(3-fenoxicicloheptil)fenetoxi)acético (mezcla diastereomérica)



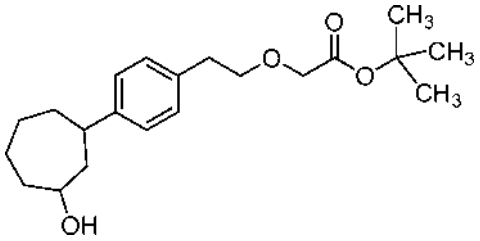
14A. 2-(4-(3-oxocicloheptil)fenetoxi)acetato de *terc*-butilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenetoxi)acetato de *terc*-butilo y ciclohept-2-enona por un procedimiento análogo al usado para la síntesis del compuesto 4C a partir del compuesto 4B y ciclohex-2-enona. El compuesto del título (0,54 g, 1,559 mmol, 72,4 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,20 - 7,15 (m, 2H), 7,13 - 7,08 (m, 2H), 3,96 (s, 2H),

3,73 (t, J=7,3 Hz, 2H), 2,95 - 2,86 (m, 4H), 2,65 - 2,56 (m, 3H), 2,10 - 1,94 (m, 3H), 1,77 - 1,67 (m, 2H), 1,47 (s, 10H).

14B. 2-(4-(3-hidroxicicloheptil)fenetoxi)acetato de *terc*-butilo (mezcla diastereomérica)



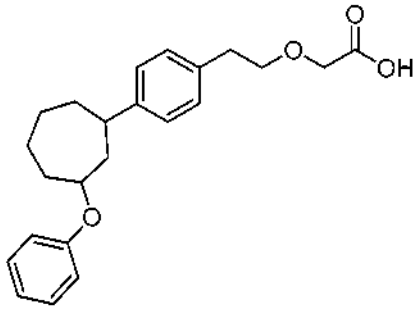
A una solución de 2-(4-(3-oxocicloheptil)fenetoxi)acetato de *terc*-butilo (0,50 g, 1,44 mmol) y MeOH (28,9 ml) se le añadió $NaBH_4$ (0,022 g, 0,577 mmol) y la mezcla se agitó en atmósfera de Ar durante una noche. La reacción se interrumpió después con HCl ac 1 N (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2; 40 g; A = Hex, B = EtOAc; 15 min de gradiente del 0 % de B al 50 % de B; caudal = 40 ml/min; las fracciones que contenían el producto deseado se identificaron por TLC usando tinción de PMA) para proporcionar el compuesto del título (0,47 g, 1,349 mmol, 93 % de rendimiento; mezcla de diastereómeros) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (500 MHz, CDCl3) δ 7,22 - 7,10 (m, 4H), 4,24 - 4,12 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,97 - 3,91 (m, 1H), 3,74 (t, J=7,4 Hz, 2H), 3,06 - 2,98 (m, 1H), 2,93 (t, J=7,3 Hz, 2H), 2,73 - 2,61 (m, 1H), 2,14 - 1,98 (m, 2H), 1,97 - 1,80 (m, 2H), 1,78 - 1,53 (m, 4H), 1,50 (s, 9H), 1,45 - 1,26 (m, 1H).

Ejemplo 14

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(3-hidroxicicloheptil)fenetoxi)acetato de terc-butilo mediante un procedimiento análogo al usado para la síntesis del ejemplo 4 a partir del compuesto 4D. El compuesto del título (118 mg, 0,321 mmol, 50,9 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d^) δ 7,33 - 7,19 (m, 2H), 7,18 - 7,07 (m, 4H), 6,89 (d, J=8,0 Hz, 3H), 4,78 - 4,53 (m, 1H), 3,67 - 3,63 (m, 2H), 3,03 - 2,72 (m, 4H), 2,13 - 1,91 (m, 3H), 1,88 - 1,66 (m, 6H), 1,63 - 1,38 (m, 2H).

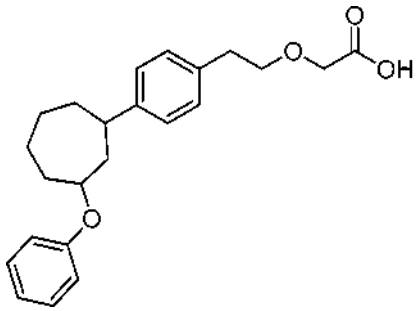
Ejemplo 15

Ácido 2-(4-(3-fenoxicicloheptil)fenetoxi)acético (diastereómero 1, racemato)



Ejemplo 16

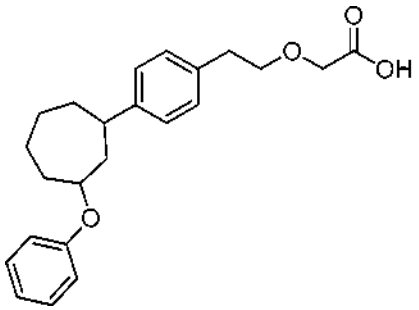
Ácido 2-(4-(3-fenoxicicloheptil)fenetoxi)acético (diastereómero 2, enantiómero 1)



y

Ejemplo 17

Ácido 2-(4-(3-fenoxicicloheptil)fenetoxi)acético (diastereómero 2, enantiómero 2)



Los diastereómeros racémicos del ejemplo 14 se separaron por HPLC quiral preparativa (Instrumento= Berger Multigram II SFC; Columna: KROMASIL®, 5-CelluCoat, 21x250 mm, 5 µm; fase móvil: EtOH al 13 %/CO_2 al 87%; condiciones de caudal: 45 ml/min, 5000 kPa (150 Bar), 40 ºC; detector de longitud de onda: 220 nm; detalles de inyección: 0,75 ml de 8 mg/ml en EtOH) para proporcionar los compuestos de los títulos.

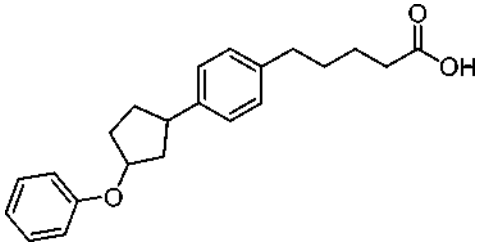
El primer pico de elución fue un diastereómero individual racémico, ejemplo 15 (4,5 mg, 0,012 mmol, 4,9 % de rendimiento), que se obtuvo en forma de un aceite de color castaño. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,21 - 7,13 (m, 3H), 7,04 (s, 3H), 6,89 - 6,74 (m, 3H), 4,61 - 4,54 (m, 1H), 4,00 (s a., 2H), 3,70 (s a., 2H), 3,04 - 3,00 (m, 1H), 2,83 (s a., 2H), 2,19 - 2,10 (m, 1H), 2,05 - 1,97 (m, 2H), 1,93 - 1,77 (m, 4H), 1,67 - 1,52 (m, 2H), 1,45 - 1,33 (m, 1H). $[\alpha]^{20}_D$ = -2,7° (c = 1 en MeOH).

El segundo pico de elución fue un diastereómero individual quiral, ejemplo 16 (17,5 mg, 0,047 mmol, 19,1 % de rendimiento), que se obtuvo como un aceite de color castaño. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,22 - 7,13 (m, 2H), 7,05 (s, 4H), 6,85 - 6,74 (m, 3H), 4,40 (ddt, J=9,8, 8,2, 4,1 Hz, 1H), 4,01 (s a., 2H), 3,69 (s a., 2H), 2,82 (t, J=6,3 Hz, 2H), 2,71 - 2,57 (m, 1H), 2,21 (dd, J=13,5, 1,4 Hz, 1H), 2,12 - 2,02 (m, 1H), 1,99 - 1,57 (m, 7H), 1,55 - 1,44 (m, 1H). $[\alpha]^{20}_D$ = +50,2° (c = 1 en MeOH).

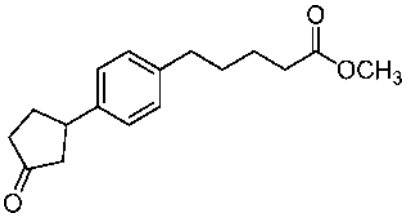
El tercer pico de elución fue otro diastereómero quiral individual, ejemplo 17 (24 mg, 0,064 mmol, 26,4 % de rendimiento), que se obtuvo en forma de un aceite de color castaño. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,21 - 7,16 (m, 2H), 7,09 - 7,01 (m, 4H), 6,87 - 6,71 (m, 3H), 4,40 (ddd, J=8,2, 5,8, 4,1 Hz, 1H), 4,02 (s a., 2H), 3,68 (t, J=6,7 Hz, 2H), 2,82 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,64 (ddd, J=10,8, 8,0, 2,9 Hz, 1H),2,21 (dd, J=13,8, 1,4 Hz, 1H), 2,12 - 2,03 (m, 1H), 1,98 - 1,60 (m, 7H), 1,56- 1,46 (m, 1H). $[\alpha]^{20}_D$ =-41,9° (c = 1 en MeOH).

Ejemplo 18

Ácido 5-(4-(3-fenoxiciclopentil)fenil)pentanoico (mezcla diastereomérica)



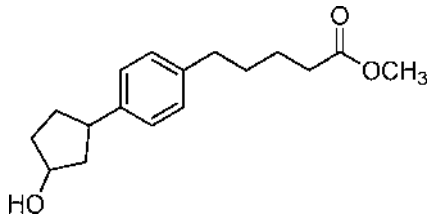
18A. 5-(4-(3-oxociclopentil)fenil)pentanoato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir de ácido (4-(5-metoxi-5-oxopentil)fenil) borbónico y ciclopent-2-enona por un procedimiento análogo al usado para la síntesis del compuesto 1E a partir de 1D. El compuesto del título

(0,410 g, 1,49 mmol, 54,3 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite incoloro. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,22 - 7,10 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,45 - 3,35 (m, 1H), 2,66 - 2,58 (m, 3H), 2,51 - 2,39 (m, 2H), 2,37 - 2,27 (m, 4H), 2,01 - 1,92 (m, 1H), 1,72 - 1,64 (m, 4H).

18B. 5-(4-(3-hidroxiciclopentil)fenil)pentanoato de metilo (mezcla diastereomérica)



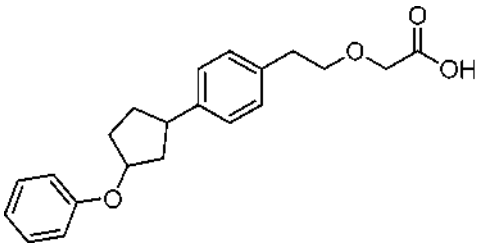
El compuesto 18B se preparó a partir de 5-(4-(3-oxociclopentil)fenil)pentanoato de metilo por un procedimiento análogo al usado para la síntesis del compuesto 14B a partir del compuesto 14A. El compuesto del título (0,33 g, 1,194 mmol, 80 % de rendimiento; mezcla de diastereómeros) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (500 MHz, CDCl3) δ 7,21 - 7,06 (m, 4H), 4,55 - 4,40 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,42 - 2,95 (m, 1H), 2,59 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,51-2,41 (m, 1H), 2,33 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,28 - 2,18 (m, 1H),2,11 -2,02 (m, 1H), 1. 96 - 1,77 (m, 2H), 1,71-1,58 (m, 6H).

Ejemplo 18

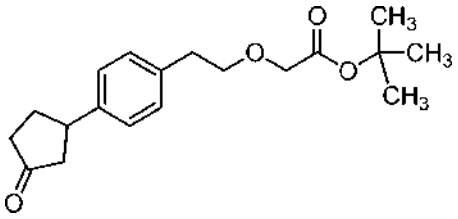
El compuesto del título se preparó a partir de 5-(4-(3-hidroxiciclopentil)fenil)pentanoato de metilo (mezcla diastereomérica) mediante un procedimiento análogo al usado para la síntesis del ejemplo 4 (Método A) a partir del ejemplo 4D. El compuesto del título (62,6 mg, 0,185 mmol, 51,1 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,29 (t, J=8,0 Hz, 2H), 7,24 - 7,18 (m, 2H), 7,15 - 7,09 (m, 2H), 6,97 - 6,91 (m, 3H), 5,00 - 4,89 (m, 1H), 3,28 - 3,06 (m, 1H), 2,67 - 2,54 (m, 2H), 2,38 - 2,28 (m, 1H), 2,27-2,21 (m, 2H), 2,19 - 2,12 (m, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,95 (ddd, J=13,6, 11. 3, 6,2 Hz, 1H), 1,84 - 1,74 (m, 1H), 1,72 - 1,45 (m, 5H).

Ejemplo 19

Ácido 2-(4-(3-fenoxiciclopentil)fenetoxi)acético (mezcla de diastereómeros)

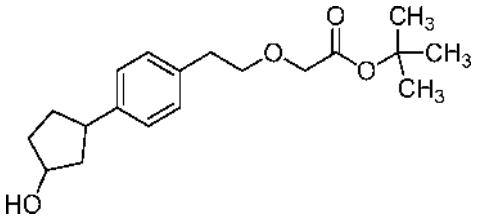


19A. 2-(4-(3-Oxociclopentil)fenetoxi)acetato de *terc*-butilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenetoxi)acetato de *terc*-butilo y ciclopent-2-enona por un procedimiento análogo al usado para la síntesis del compuesto 4C a partir del compuesto 4B. El compuesto del título (0,49 g, 1,54 mmol, 35,7 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,25 - 7,14 (m, 4H), 3,97 (s, 2H), 3,74 (t, J=7,2 Hz, 2H), 3,45 - 3,33 (m, 1H), 2,94 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,72 - 2,58 (m, 1H), 2,43 (s, 2H), 2,31 (s, 2H), 2,07 - 1,86 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

19B. 2-(4-(3-hidroxiciclopentil)fenetoxi)acetato de *terc*-butilo



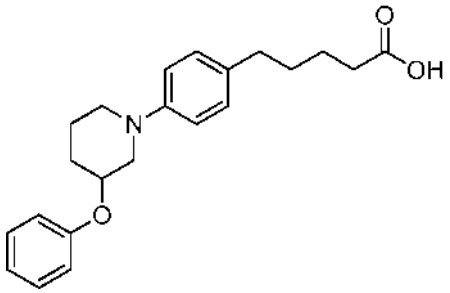
El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(3-oxociclopentil)fenetoxi)acetato de *terc*-butilo mediante un procedimiento análogo al usado para la síntesis del ejemplo 14B a partir del ejemplo 14A. El compuesto del título (0,37 g, 1,16 mmol, 75 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,24 - 7,14 (m, 4H), 4,54 - 4,40 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,73 (t, J=7,3 Hz, 2H), 3,41 - 2,98 (m, 1H), 2,92 (t, J=7,3 Hz, 2H), 2,53 - 2,39 (m, 1H), 2,29 - 2,15 (m, 1H), 2,13 - 2,00 (m, 1H), 1,97 - 1,75 (m, 2H), 1,60 (s a., 2H), 1,47 (s, 9H).

Ejemplo 19

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(3-hidroxiciclopentil)fenetoxi)acetato de *terc*-butilo mediante un procedimiento análogo al usado para la síntesis del ejemplo 4 a partir del ejemplo 4D. El compuesto del título (35,1 mg, 0,098 mmol, 28,5 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,32 - 7,25 (m, 2H), 7,22 - 7,14 (m, 4H), 6,96 - 6,85 (m, 3H), 5,02 - 4,84 (m, 1H), 3,98 (d, J=2,8 Hz, 2H), 3,66 - 3,62 (m, 2H), 3,12 - 3,03 (m, 1H), 2,79 (td, J=6,9, 4,5 Hz, 2H), 2,37 - 2,29 (m, 1H), 2,19-2,11 (m, 1H), 2,06 - 1,88 (m, 2H), 1,85 - 1,74 (m, 1H), 1,71 - 1,57 (m, 1H).

Ejemplo 20

Ácido 5-(4-(3-fenoxipiperidin-1-il)fenil)pentanoico

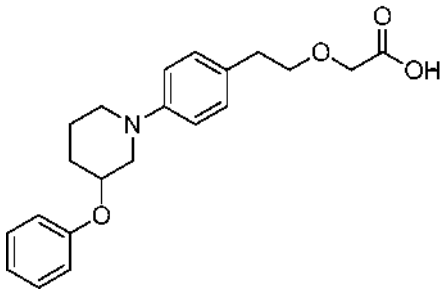


Etapa 1: una mezcla de 1D (50 mg, 0,212 mmol), 3-fenoxipiperidina (45,0 mg, 0,254 mmol), piridina (0,034 ml, 0,424 mmol), DCM (2 ml) y 4 Å MS (50 mg) se agitó durante 15 min a ta, después se añadió $Cu(OAc)_2$ (38,5 mg, 0,212 mmol) y la reacción se agitó a reflujo durante 18 h en aire seco, después se enfrió a ta, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (10 min de gradiente del 60 % de A:40 % de B al 0 % de A:100 % de B; (A = MeOH al 10 %/H_2O al 90 % + TFA al 0,1 %); (B = MeOH al 90 %/H_2O al 10 % + TFA al 0,1%); detección a 220 nm; PHENOMENEX® Axia 5 µ C18, 30 x 100 mm) para proporcionar el producto de N-fenil piperidina en forma de un residuo incoloro. LCMS $[M+1]^+$ = 368.

Una mezcla de este éster de N-fenil piperidina (3,5 mg, 9,52 µmol), LiOH (1,1 mg, 0,048 mmol), THF (1 ml) y agua (1 ml) se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se diluyó después con ácido cítrico ac. al 10 % (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método: Sist. de gradientes de solv.: del 60 % de A:40 % de B al 0 % de A:100 % de B; (A = 10 % de MeOH/90 % de H_2O+0,1 % de TFA); (B = 90 % de MeOH/10 % de H_2O + 0,1 % de TFA); Detección a 220 nm; 10 min; gradiente PHENOMENEX® Axia 5 µ C18, 30x100 mm) para proporcionar el compuesto del título (3,3 mg, 8,6 µmol, 4,1 % de rendimiento) en forma de un residuo incoloro. RMN ^{1}H (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,40 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,28 - 7,18 (m, 4H), 6,96 - 6,89 (m, 3H), 4,93 - 4,83 (m, 1H), 3,76 (dd, J=11,7, 3,4 Hz, 1H), 3,60 - 3,52 (m, 1H), 3,31 - 3,18 (m, 2H), 2,59 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,27 (t, J=6,7 Hz, 2H), 2,20 (dd, J=8,9, 4,0 Hz, 1H), 2,16 - 2,09 (m, 2H), 1,76 - 1,67 (m, 1H), 1,62 - 1,53 (m, 4H).

Ejemplo 21

Ácido 2-(4-(3-fenoxipiperidin-1-il)fenetoxi)acético

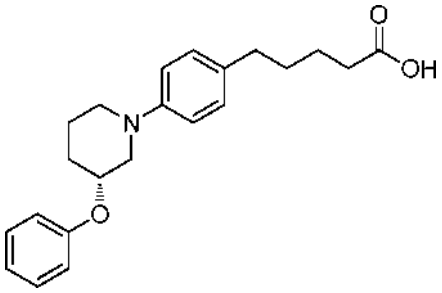


Una mezcla de 2-(4-bromofenetoxi)acetato de *terc*-butilo (100 mg, 0,317 mmol), 3-fenoxipiperidina (112 mg, 0,635 mmol), Cs_2CO_3 (413 mg, 1,269 mmol) y tolueno (2 ml; desoxigenado mediante burbujeo vigoroso con Ar a través de ella durante al menos 1 h) se purgó y se desgasificó con Ar, después se añadió Xantphos (36,7 mg, 0,063 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (14,3 mg, 0,063 mmol) y la mezcla de reacción se purgó y se desgasificó otra vez, después se agitó a 110 ºC durante 18 h y se enfrió a ta. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2; 12 g; A = Hex, B = EtOAc; 15 min de gradiente del 0 % de B al 35% de B; caudal = 12 ml/min) para proporcionar el producto de fenil piperidina en forma de un aceite incoloro. LCMS $[M+1]^+$ = 412.

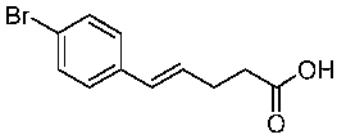
Este material se disolvió en DCM (1 ml) y se añadió TFA (1 ml). La reacción se agitó durante 2 h a ta y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método: sistema de gradiente de solv.: del 100 % de A:0 % de B al 0 % de A:100 % de B; (A = MeCN al 10 %/H_2O al 90 % + TFA al 0,1 %); (B = MeCN al 90 %/ H_2O al 10 % + TFA al 0,1 %); detección a 220 nm; 10 min de gradiente; PHENOMENEX® Axia 5 µ C18, 30 x 100 mm) para proporcionar el compuesto del título (54,3 mg, 0,119 mmol, 59,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,42 - 7,34 (m, 4H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 7,00 - 6,95 (m, 2H), 6,94 - 6,88 (m, 1H), 4,76 - 4,71 (m, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,74 (dd, J=12,7, 2,8 Hz, 1H), 3,66 (t, J=6,6 Hz, 2H), 3,64 - 3,59 (m, 1H), 3,55 (dd, J=12,5, 4,8 Hz, 1H), 3,46 - 3,39 (m, 1H), 2,86 (t, J=6,6 Hz, 2H), 2,19 (td, J=6,8, 3,4 Hz, 1H), 1,98 - 1,91 (m, 2H), 1,90- 1,83 (m, 1H).

Ejemplo 22

Ácido (R)-5-(4-(3-fenoxipiperidin-1-il)fenil)pentanoico

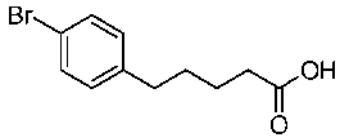


22A. Ácido (E)-5-(4-bromofenil)pent-4-enoico



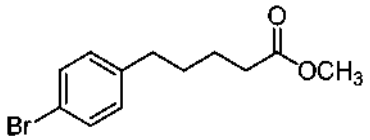
A una solución de bromuro de 3-carboxipropiltrifenilfosfonio (15 g, 34,9 mmol) en DMSO (30 ml) se le añadió KOtBu (solución 1 M en THF) (73,4 ml, 73,4 mmol) a ta, tiempo durante el cual se observó una ligera exotermia. Después de agitación durante 40 min a ta, se añadió lentamente 4-bromobenzaldehído (6,46 g, 34,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h, después se interrumpió con agua (200 ml), después se lavó con EtOAc/hexanos (1:1). La capa acuosa se neutralizó con HCl ac. conc. (pH = 2), después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se cromatografió (SiO_2; 160 g, gradiente continuo de 100 % de hexanos-100 % de EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (5,6 g, 21,95 mmol, 62,8 % de rendimiento). RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 - 7,40 (m, 2H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 6,48 - 6,36 (m, 1H), 6,30 - 6,15 (m, 1H), 2,61 - 2,53 (m, 4H).

22B. Ácido 5-(4-bromofenil)pentanoico



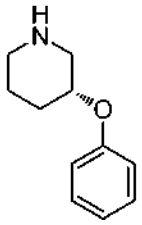
A una solución de ácido (E)-5-(4-bromofenil)pent-4-enoico (5,6 g, 22,0 mmol) en isopropanol (40 ml) se le añadió platino sobre sulfuro, 5 % en peso sobre carbono (2 g, 22,0 mmol) en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó en atmósfera de H_2 (101,325 kPa (1 atm)) durante 3 h, después se filtró; el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (5,2 g, 20,2 mmol, 92 % de rendimiento). RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44 - 7,38 (m, 2H), 7,12 - 7,02 (m, 2H), 2,65 - 2,57 (m, 2H), 2,45 - 2,34 (m, 2H), 1,75 - 1,63 (m, 4H).

22C. 5-(4-bromofenil)pentanoato de metilo



A una mezcla a ta de ácido 5-(4-bromofenil)pentanoico (2 g, 7,78 mmol), DCM (30 ml) y DMF (0,060 ml, 0,778 mmol) se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,817 ml, 9,33 mmol) y la reacción se agitó en atmósfera de Ar durante 1 h. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en DCM (10 ml). Esta solución se añadió gota a gota a una suspensión a 0 ºC de K_2CO_3 (5,38 g, 38,9 mmol) en MeOH (30 ml). La mezcla de reacción se calentó a ta durante 2 h, después se diluyó con ácido cítrico ac. al 10 % (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2; 80 g; A = Hex, B = EtOAc; 25 min de gradiente; 0 % de B a 50 % de B caudal = 60 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (1,74 g, 6,42 mmol, 82 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (500 MHz, CD_3CN) δ 7,49 - 7,42 (m, 2H), 7,21 - 7,10 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,67 - 2,58 (m, 2H), 2,36 - 2,28 (m, 2H), 1,67 - 1,55 (m, 4H).

22D. (R)-3-fenoxipiperidina



Etapa 1: A una mezcla a 0 ºC de 3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (S)-*Terc*-butilo (1 g, 4,97 mmol), fenol (0,935 g, 9,94 mmol) y Ph_3P (2,61 g, 9,94 mmol) en THF (10 ml) se le añadió gota a gota DIAD (1,93 ml, 9,94 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente a ta durante una noche, después se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2; 80 g; A = Hex, B = EtOAc; 20 min de gradiente; 0 % de B a 70 % de B caudal = 60 ml/min) para proporcionar la fenoxipiperidina deseada en forma de un aceite de color amarillo claro (el producto contiene fenol como impureza, que se elimina en la etapa siguiente).

Una solución de este material en TFA (10 ml) y DCM (10 ml) se agitó a ta durante 3 h, después de lo cual los volátiles se eliminaron al vacío; el residuo se disolvió en HCl ac. 1 N (20 ml) y se lavó con EtOAc (3x10 ml) para eliminar la impureza del fenol de la etapa anterior. La fase ac. se neutralizó después con $NaHCO_3$ sólido y se saturó con NaCl, después se extrajo sucesivamente con EtOAc (3x10 ml) e IPA al 10 %/$CHCl_3$ (3x10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,12 g, 0,677 mmol, 13,7 % de rendimiento) en forma de un aceite de color castaño. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,22 - 7,15 (m, 2H), 6,87 - 6,78 (m, 3H), 4,19 (tt, J=7,4, 3,5 Hz, 1H), 3,07 (dd, J=12,4, 2,1 Hz, 1H), 2,82 - 2,62 (m, 3H), 1,97 - 1,90 (m, 1H), 1,75 - 1,58 (m, 2H), 1,49 - 1,37 (m, 1H).

Ejemplo 22

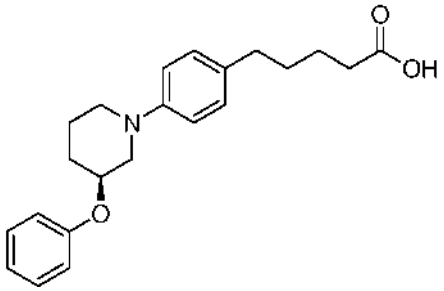
Una mezcla de 5-(4-bromofenil)pentanoato de metilo (30 mg, 0,111 mmol), (R)-3-fenoxipiperidina (23,5 mg, 0,133 mmol) y Cs_2CO_3 (144 mg, 0,443 mmol) en tolueno (1 ml; desoxigenada mediante burbujeo vigoroso de AR a través de ella durante al menos 1 h) se purgó y se desgasificó con Ar, después Xantphos (12,8 mg, 0,022 mmol) y se añadió $Pd(OAc)_2$ (5,0 mg, 0,022 mmol) y la mezcla de reacción se purgó y se desgasificó otra vez. La reacción se agitó a 110 ºC durante 18 h, después se enfrió a ta, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2; 4 g; A = Hex, B = EtOAc; 15 min de gradiente del 0 % de B al 100 % de B; caudal = 4 ml/min)

para proporcionar el producto de fenilpiperidina deseado (30 mg, 0,082 mmol, 73,8 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS $[M+1]^+$ = 368.

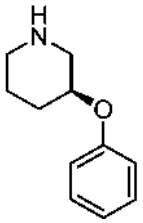
Una mezcla de este éster de fenilpiperidina (30 mg, 0,082 mmol) y $LiOH.H_2O$ (9,78 mg, 0,408 mmol) en agua (1 ml) y THF (1 ml) se agitó durante una noche a ta, después se acidificó con HCl conc. (4 gotas) y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método: gradiente continuo del 80 % de A:20 % de B al 0 % de A:100 % de B; (A = MeCN al 10 %/H_2O al 90 % + TFA al 0,1 %); (B = MeCN al 90 %/H_2O al 10 % + TFA al 0,1 %); detección a 220 nm; 10 min de gradiente; PHENOMENEX® Axia 5 µ C18, 30x100 mm) para proporcionar el compuesto del título (2,0 mg, 5,62 µmol, 6,9 % de rendimiento) en forma de un aceite de color castaño. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 - 7,27 (m, 2H), 7,09 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,01 - 6,96 (m, 3H), 6,93 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,52 (tt, J=8,9, 4,3 Hz, 1H), 3,82 - 3,76 (m, 1H), 3,49 (dt, J=12,0, 3,9 Hz, 1H), 2,94 - 2,83 (m, 2H), 2,58 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,42 - 2,35 (m, 2H), 2,25 - 2,19 (m, 1H), 2,02 - 1,93 (m, 1H), 1,87 - 1,78 (m, 1H), 1,73 - 1,60 (m, 5H).

Ejemplo 23

Ácido (S)-5-(4-(3-fenoxipiperidin-1-il)fenil)pentanoico



23A. (S)-3-fenoxipiperidina



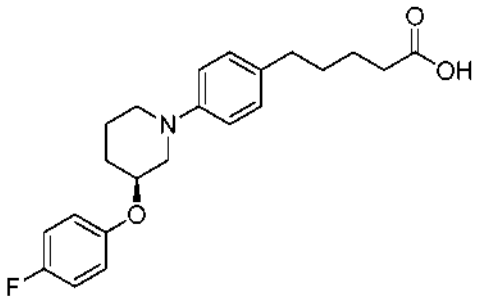
El compuesto del título se preparó a partir de 3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo y fenol usando un procedimiento análogo al usado para la síntesis de (R)-3-fenoxipiperidina (Compuesto 22D) a partir de 3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo y fenol. El compuesto del título (59 mg, 0,333 mmol, 7,2 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite de color pardo. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33 - 7,26 (m, 2H), 6,98 - 6,93 (m, 3H), 4,39 - 4,31 (m, 1H), 3,22 (d, J=11,8 Hz, 1H), 2,98 - 2,70 (m, 3H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,92 - 1,74 (m, 2H), 1,58 (s a., 1H).

Ejemplo 23

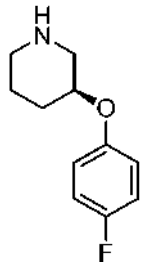
El compuesto del título se preparó a partir de (S)-3-fenoxipiperidina por un procedimiento análogo al usado para la síntesis del ejemplo 22. El compuesto del título (12,2 mg, 0,034 mmol, 30,8 % de rendimiento en 2 etapas) se obtuvo en forma de un aceite de color castaño. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35 - 7,27 (m, 2H), 7,11 - 7,06 (m, 2H), 7,02 - 6,96 (m, 3H), 6,92 - 6,87 (m, 2H), 4,49 (tt, J=8,9, 4,3 Hz, 1H), 3,81 - 3,74 (m, 1H), 3,48 (dt, J=12,0, 3,9 Hz, 1H), 2,92 - 2,81 (m, 2H), 2,58 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,44 - 2,36 (m, 2H), 2,25 - 2,17 (m, 1H), 2,00 - 1,92 (m, 1H), 1,85 - 1,75 (m, 1H), 1,72 - 1,61 (m, 5H).

Ejemplo 24

Ácido (S)-5-(4-(3-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il)fenil)pentanoico



24A. (S)-3-(4-fluorofenoxi)piperidina



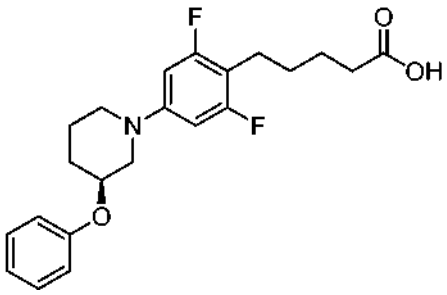
El compuesto del título se preparó a partir de 3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo y 4-fluorofenol mediante un procedimiento análogo al usado para la síntesis de (R)-3-fenoxipiperidina (Compuesto 22D). El compuesto del título (0,142 g, 0,727 mmol, 14,6 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite de color castaño oscuro. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,02 - 6,95 (m, 2H), 6,93 - 6,85 (m, 2H), 4,30 (s a., 1H), 3,24 (s a., 1H), 3,07 - 2,78 (m, 3H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,93 - 1,83 (m, 1H), 1,78 (d, J=7,7 Hz, 1H), 1,72 - 1,52 (m, 1H).

Ejemplo 24

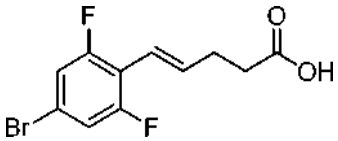
El compuesto del título se preparó a partir de (S)-3-(4-fluorofenoxi)piperidina mediante un procedimiento análogo al usado para la síntesis del ejemplo 22. El compuesto del título (20 mg, 0,051 mmol, 34,3 % de rendimiento en 2 etapas) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,14 - 7,08 (m, 2H), 7,05 - 6,97 (m, 4H), 6,84 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,49 - 4,41 (m, 1H), 3,61 - 3,55 (m, 1H), 2,92 - 2,81 (m, 2H), 2,47 (t, J=6,9 Hz, 3H), 2,20 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,88 - 1,79 (m, 1H), 1,66 (dd, J=9,9, 3,5 Hz, 1H), 1,59-1,42 (m, 5H).

Ejemplo 25 (no de acuerdo con la invención)

Ácido (S)-5-(2,6-difluoro-4-(3-fenoxipiperidin-1-il)fenil)pentanoico



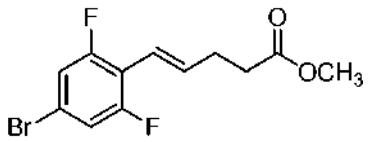
25A. Ácido (E)-5-(4-bromo-2,6-difluorofenil)pent-4-enoico



A una suspensión a TA de bromuro de (3-carboxipropil)-trifenilfosfonio (2,91 g, 6,79 mmol) en THF (100 ml) se le añadió gota a gota $NaN(TMS)_2$ (13,57 ml de una solución 1 N en THF; 13,57 mmol) durante 10 min en atmósfera de Ar. La mezcla se agitó a ta durante 1,5 h, después de lo cual la suspensión se volvió de color naranja oscuro. A esta

mezcla se le añadió 4-bromo-2,6-difluorobenzaldehído (1,0 g, 4,52 mmol) y la reacción se agitó a ta durante una noche en atmósfera de Ar, después se inactivó con ácido cítrico ac. al 10 % y se añadió agua (200 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2; 80 g; A = Hex, B = EtOAc/ AcOH al 1 %; 40 min de gradiente del 0 % de B al 60 % de B; caudal = 60 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (0,97 g, 3,33 mmol, 73,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ^{1}H (500 MHz, CD3OD) δ 7,17 - 7,04 (m, 2H), 6,49 - 6,26 (m, 1H), 6,04 - 5,84 (m, 1H), 2,42 (t, J=6,7 Hz, 1H), 2,40 - 2,34 (m, 1H), 2,29 - 2,24 (m, 1H), 2,21 - 2,14 (m, 1H).

25B. 5-(4-bromo-2,6-difluorofenil)pent-4-enoato de (E)-metilo



A una mezcla de ácido (E)-5-(4-bromo-2,6-difluorofenil)pent-4-enoico (0,3 g, 1,03 mmol), MeOH (0,334 ml, 8,24 mmol) y DMAP (0,252 g, 2,061 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió EDC (0,395 g, 2,06 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a ta. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se cromatografió (SiO_2; cartucho de 24 g; A = Hex, B = EtOAc; 15 min de gradiente del 0 % de B al 50 % de B; caudal = 24 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (0,208 g, 0,682 mmol, 66,1 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,15 - 7,02 (m, 2H), 6,58 - 6,33 (m, 1H), 6,18- 5,89 (m, 1H), 3,70 (d, J=15,0 Hz, 3H), 2,58 (t, J=6,4 Hz, 1H), 2,55 - 2,49 (m, 1H), 2,47- 2,41 (m, 1H), 2,39 - 2,31 (m, 1H).

Ejemplo 25

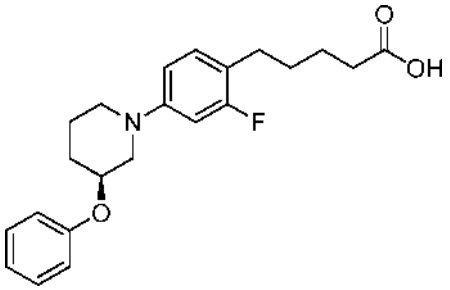
Una mezcla de 5-(4-bromo-2,6-difluorofenil)pent-4-enoato de (E)-metilo 25B (50 mg, 0,164 mmol), (S)-3-fenoxipiperidina 23A (29,0 mg, 0,164 mmol), Cs_2CO_3 (214 mg, 0,655 mmol) en tolueno (1 ml; desoxigenada mediante burbujeo vigoroso de Ar a través de ella durante al menos 1 h) se purgó y se desgasificó con Ar. Se añadió Xantphos (19,0 mg, 0,033 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (7,4 mg, 0,033 mmol) y el recipiente de reacción se purgó y se desgasificó otra vez, después se agitó a 110 ºC durante una noche, después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2; 4 g; A = Hex, B = EtOAc; 15 min de gradiente del 0 % de B al 60 % de B; caudal = 4 ml/min) para proporcionar el producto de fenilpiperidina deseado (20 mg, 0,050 mmol, 30,4 % de rendimiento) en forma de un aceite de color castaño. LCMS $[M+1]^+$ = 402.

Una mezcla del éster de fenilpiperidina de la primera etapa (20 mg, 0,050 mmol) y NaOH ac. 2 N en MeOH (1 ml) se agitó durante una noche a ta, después se diluyó con ácido cítrico ac. al 10 % (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2x5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para proporcionar el ácido de fenilpiperidina deseado (19 mg, 0,049 mmol, 98 % de rendimiento) en forma de un aceite de color castaño. LCMS $[M+1]^+$ = 388.

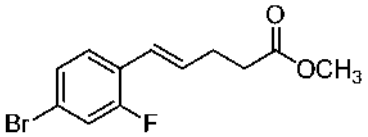
Una solución del ácido del alqueno de fenilpiperidina de la etapa anterior (19 mg, 0,049 mmol) y MeOH (5 ml) se lavó con Ar, después se añadió Pd-C (5,2 mg, 4,90 µmol) y la reacción se lavó y se evacuó con Ar. El recipiente se colocó después en atmósfera de H_2 y la reacción se agitó durante una noche a ta. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 MeCN:agua con NH_4OAc 10 mM ac.; fase móvil B: 95:5 MeCN:agua con NH_4OAc ac. 10 mM; Gradiente: 35-70 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min al 100 % de B; caudal: 20 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (1,3 mg, 3,27 µmol, 6,67 % de rendimiento) en forma de un residuo incoloro. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-dg) δ 7,29 (s, 2H), 6,97 (d, J=8,5 Hz, 3H), 6,57 (d, J=10,7 Hz, 2H), 4,55 - 4,45 (m, 1H), 3,67 - 3,61 (m, 1H), 3,14 - 3,00 (m, 3H), 2,49 (s a., 2H), 2,17 (s a., 2H), 2,10 - 2,01 (m, 1H), 1,87 - 1,77 (m, 1H), 1,66 - 1,56 (m, 2H), 1,48 (s a., 4H).

Ejemplo 26 (no de acuerdo con la invención)

Ácido (S)-5-(2-fluoro-4-(3-fenoxipiperidin-1-il)fenil)pentanoico



26A. 5-(4-bromo-2-fluorofenil)pent-4-enoato de (E)-metilo



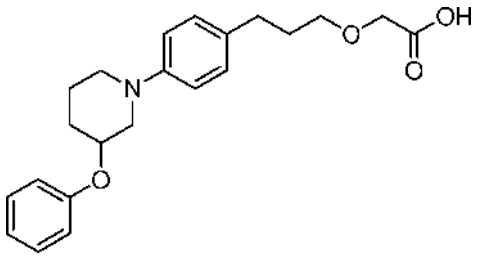
El compuesto del título se preparó a partir de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído mediante una secuencia análoga a la usada para la síntesis del ácido (E)-5-(4-bromo-2,6-difluorofenil)pent-4-enoico 25B. El compuesto del título (0,25 g, 0,871 mmol, 67,2 % de rendimiento en 2 etapas) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 - 7,13 (m, 3H), 6,56 - 6,36 (m, 1H), 6,35 - 5,75 (m, 1H), 3,81 - 3,62 (m, 3H), 2,67 - 2,40 (m, 4H).

Ejemplo 26

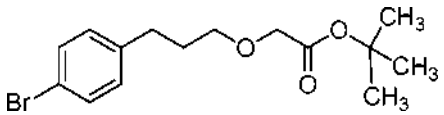
El compuesto del título se preparó a partir de 5-(4-bromo-2-fluorofenil)pent-4-enoato de (E)-metilo usando la misma secuencia sintética que para la síntesis del ejemplo 25. El compuesto del título (5,4 mg, 0,014 mmol, 8,19 % de rendimiento en 3 etapas) se obtuvo en forma de un aceite. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,30 (t, J=7,4 Hz, 2H), 7,06 (t, J=8,5 Hz, 1H), 7,02 - 6,91 (m, 3H), 6,71 - 6,64 (m, 2H), 4,50 (s a., 1H), 3,63 (d, J=11,8 Hz, 1H), 3,05 - 2,89 (m, 3H), 2,49 (s a., 2H), 2,21 (s a., 2H), 2,06 (d, J=5,5 Hz, 1H), 1,83 (s a., 1H), 1,70 - 1,55 (m, 2H), 1,50 (s a., 4H).

Ejemplo 27

Ácido 2-(3-(4-(3-fenoxipiperidin-1-il)fenil)propoxi)acético



27A. 2-(3-(4-bromofenil)propoxi)acetato de *terc*-butilo



A una mezcla a 0 ºC 3-(4-bromofenil)propan-1-ol (3,0 g, 14,0 mmol) y $Bu_4NCl.H_2O$ (1,94 g, 6,97 mmol) en tolueno (100 ml) se le añadió NaOH (22,3 ml de una solución acuosa al 30 % p/v; 167 mmol), seguido de 2-bromoacetato de *terc*-butilo (3,79 ml, 25,6 mmol). La reacción se agitó vigorosamente durante una noche, después se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2; 80 g; A = Hex, B = EtOAc; 15 min de gradiente del 0 % de B al 50 % de B; caudal = 60 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (2,45 g, 7,44 mmol, 53,4 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,14 (d, J=8,6 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,53 (t, J=6,3 Hz, 2H), 2,74 - 2,67 (m, 2H), 1,96 - 1,86 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

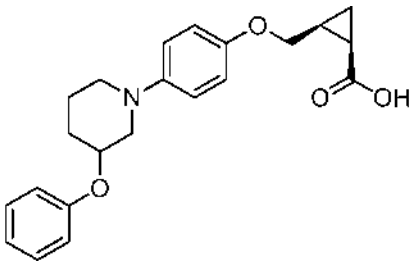
Ejemplo 27

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(3-(4-bromofenil)propoxi)acetato de *terc*-butilo usando la misma

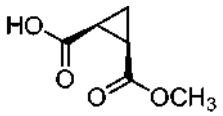
secuencia sintética a la usada para la preparación del ejemplo 21. El compuesto del título (58,4 mg, 0,152 mmol, 67,2 % de rendimiento en 2 etapas) se obtuvo en forma de un aceite de color castaño. RMN ^{1}H (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,42 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,36 - 7,29 (m, 4H), 7,08 - 6,98 (m, 3H), 4,96 - 4,88 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,86 (dd, J=I 1,7, 3,7 Hz, 1H), 3,64 (dt, J=I 1,9, 3,7 Hz, 1H), 3,54 (t, J=6,2 Hz, 2H), 3,31 - 3,21 (m, 2H), 2,74 (t, J=7,6 Hz, 2H), 2,35 - 2,26 (m, 1H), 2,20 - 2,12 (m, 2H), 1,97 - 1,87 (m, 2H), 1,84 - 1,72 (m, 1H).

Ejemplo 28

Ácido (+/-)-2-((4-(3-fenoxipiperidin-1-il)fenoxi)metil)ciclopropanocarboxílico (configuración cis-; la estereoquímica absoluta está arbitrariamente dibujada)

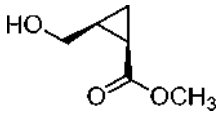


28A. Ácido (±)-2-(metoxicarbonil)ciclopropanocarboxílico



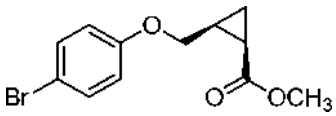
Una mezcla de ciclopropan-1,2-dicarboxilato de (1R,2S)-dimetilo (5,0 g, 31,6 mmol), NaOH (1,265 g, 31,6 mmol), MeOH (120 ml) y agua (10 ml) se agitó durante una noche a ta y después se acidificó con HCl ac. 1 N (150 ml) y se extrajo con EtOAc (2x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (4,24 g, 29,4 mmol, 93 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3,69 (s, 3H), 2,16 - 2,04 (m, 2H), 1,71 - 1,64 (m, 1H), 1,31 (td, J=8,5, 5,1 Hz, 1H).

28B. 2-(hidroximetil)ciclopropanocarboxilato de (±)-metilo



A una solución a 0 ºC de ácido (±)-2-(metoxicarbonil)ciclopropanocarboxílico (4,24 g, 29,4 mmol) en THF (75 ml) se le añadió gota a gota complejo BH_3.THF (29,4 ml de una solución 1 M en THF; 29,4 mmol). La reacción de dejó calentar lentamente a TA en atmósfera de Ar durante una noche, después se interrumpió cuidadosamente añadiendo AcOH (5 ml) y agitando durante 15 min. La mezcla se neutralizó con $NaHCO_3$ ac. sat. (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2; 80 g; A = Hex, B = EtOAc; 20 min de gradiente del 0 % de B al 50 % de B; caudal = 60 ml/min; las fracciones que contenían producto se identificaron por TLC usando tinción de $KMnO_4$; TLC R_f= 0,5, 2:1 Hex:EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (1,65 g, 12,68 mmol, 43,1 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,94 (dd, J=11,8, 5,2 Hz, 1H), 3,75 (dd, J=11,7, 8,1 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,32 (s a., 1H), 1,83 - 1,74 (m, 1H), 1,61 (td, J=7,9, 5,3 Hz, 1H), 1,18 - 1,09 (m, 2H).

28C. 2-((4-bromofenoxi)metil)ciclopropanocarboxilato de (±)-metilo



A una solución a 0 ºC de 2-(hidroximetil)ciclopropanocarboxilato de (±)-metilo (1,65 g, 12,68 mmol), 4-bromofenol (4,39 g, 25,4 mmol) y Ph_3P (7,65 g, 29,2 mmol) en THF (16,90 ml) se le añadió gota a gota DIAD (5,67 ml, 29,2 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente a ta durante una noche, después se calentó a 65 °C y se agitó a 65 ºC durante una noche. La reacción se enfrió después a ta y los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2; cartucho de 120 g; A = Hex, B = EtOAc; 30 min de gradiente del 0 % de B al 50 % de B; caudal

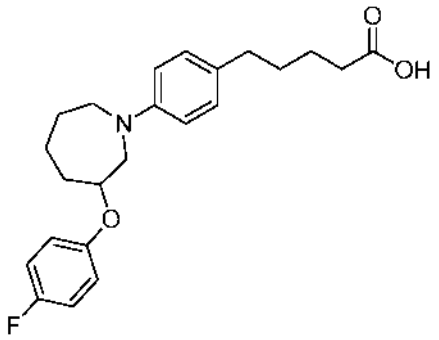
= 80 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (2,76 g, 9,68 mmol, 76 % de rendimiento) en forma de un sólido de color rosa. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 - 7,33 (m, 2H), 6,82 - 6,75 (m, 2H), 4,27 (dd, J=10,2, 6,1 Hz, 1H), 4,04 (dd, J=10,0, 8,7 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 1,92 (td, J=8,3, 5,8 Hz, 1H), 1,79 (ddd, J=8,5, 7,2, 6,1 Hz, 1H), 1,25-1,16 (m, 2H).

Ejemplo 28

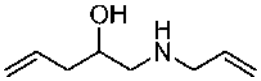
El compuesto del título se preparó a partir de 2-((4-bromofenoxi)metil)ciclopropanocarboxilato de (±)-metilo y 3-fenoxipiperidina mediante un procedimiento análogo al usado para la síntesis del ejemplo 22. El compuesto del título (16,4 mg, 0,045 mmol, 42,3 % de rendimiento en 2 etapas) se obtuvo en forma de un aceite. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,31 (t, J=8,0 Hz, 2H), 7,02 (d, J=8,0 Hz, 3H), 6,96 (t, J=7,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J=7,4 Hz, 2H), 4,59 (s a., 1H), 4,20 (dd, J=10,0, 5,1 Hz, 1H), 3,95 (t, J=9,2 Hz, 1H), 3,35 (s a., 2H), 2,94 (s a., 2H), 2,06 (s a., 1H), 1,92 (s a., 1H), 1,82 - 1,70 (m, 3H), 1,60 (s a., 1H), 1,13 (td, J=8,2, 4,3 Hz, 1H), 0,98 - 0,89 (m, 1H).

Ejemplo 31

Ácido 5-(4-(3-(4-fluorofenoxi)azepan-1-il)fenil)pentanoico

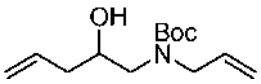


31A. 1-(alilamino)pent-4-en-2-ol



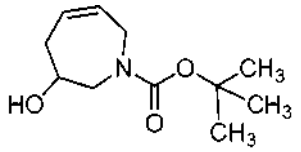
Una mezcla de 1-chloropent-4-en-2-ol (8,41 g, 69,7 mmol) y prop-2-en-1-amina (26,2 ml, 349 mmol) se calentó a 87 ºC durante una noche, después se enfrió a ta y el exceso de prop-2-en-1-amina se evaporó. El residuo se cromatografió (SiO_2; 120 g; A = DCM, B = MeOH al 10 %/ NH_4OH al 1%/DCM; 30 min de gradiente del 0 % de B al 100 % de B; caudal = 80 ml/min; las fracciones que contenían el producto se identificaron mediante TLC usando tinción de PMA; TLC R_f= 0,5, MeOH al 10 %/ NH_4OH al 1%/DCM) para proporcionar el compuesto del título (4,22 g, 29,9 mmol, 42,8 % de rendimiento) en forma de un aceite de color castaño oscuro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,02 - 5,78 (m, 2H), 5,32 - 5,09 (m, 4H), 3,88 - 3,85 (m, 1H), 3,45 - 3,32 (m, 2H), 2,82 (dd, J=12,3, 3,1 Hz, 1H), 2,61 (dd, J=12,2, 9,4 Hz, 1H), 2,32 - 2,22 (m, 2H).

31B. Alil(2-hidroxipent-4-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo



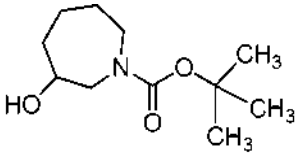
A una mezcla de 1-(alilamino)pent-4-en-2-ol (4,22 g, 29,9 mmol) y TEA (5,00 ml, 35,9 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió Boc_2O (7,50 g, 34,4 mmol) y la reacción se agitó en atmósfera de Ar durante una noche a ta. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se cromatografió (SiO_2; 120 g; A = Hex, B = EtOAc; 30 min de gradiente del 0 % de B al 70 % de B; caudal = 80 ml/min; las fracciones que contenían el producto se identificaron mediante TLC usando tinción de PMA; TLC R_f= 0,5, 2:1 Hex:EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (5,37 g, 22,3 mmol, 74,5 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (500 MHz, CDCl3) δ 5,91 - 5,76 (m, 2H), 5,20 - 5,09 (m, 4H), 3,98 - 3,80 (m, 3H), 3,49 - 3,20 (m, 2H), 2,31 - 2,18 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

31C. 3-hidroxi-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-1-carboxilato de *terc*-butilo



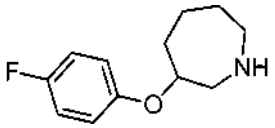
Una solución de alil(2-hidroxipent-4-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (3,0 g, 12,4 mmol) en DCM (100 ml) se purgó con Ar (2x), después de lo cual se añadió catalizador Grubbs II (1,06 g, 1,24 mmol) y la reacción se purgó con Ar otra vez (2x). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en atmósfera de Ar durante una noche, después se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2; 80 g; A = Hex, B = EtOAc; 15 min de gradiente del 0 % de B al 100 % de B; caudal = 60 ml/min; las fracciones que contenían el producto se identificaron mediante TLC usando tinción de PMA; TLC R_f = 0,5, 4:1 Hex:EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (1,39 g, 6,52 mmol, 52,4 % de rendimiento) en forma de un aceite de color castaño oscuro. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6,66 - 6,43 (m, 1H), 5,07 - 4,90 (m, 1H), 4,14 - 4,07 (m, 1H), 3,84 - 3,70 (m, 2H), 2,57 - 2,45 (m, 1H), 2,35 - 2,23 (m, 1H), 2,14 - 2,04 (m, 2H), 1,77 (d, J=1,7 Hz, 1H), 1,50 (s, 9H).

31D. 3-hidroxiazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una solución de 3-hidroxi-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,55 g, 2,58 mmol) en MeOH (20 ml) se purgó con Ar, después de lo cual se le añadió Pd-C (0,274 g, 0,258 mmol) y la reacción se purgó otra vez con Ar, después se agitó en atmósfera de H_2 durante 3 h. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,55 g, 2,55 mmol, 99 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,00 - 3,91 (m, 1H), 3,83 - 3,75 (m, 1H), 3,74 - 3,64 (m, 1H), 3,48 - 3,25 (m, 2H), 3,08 - 2,97 (m, 1H), 1,88 (d, J=9,2 Hz, 1H), 1,81 - 1,65 (m, 3H), 1,61 - 1,51 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,44 - 1,32 (m, 1H).

31E. 3-(4-fluorofenoxi)azepano



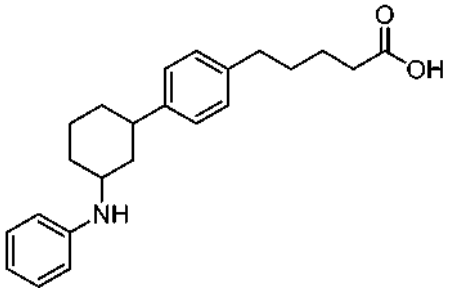
Una mezcla de 3-hidroxiazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,5 g, 2,32 mmol) y Ph_3P (1,52 g, 5,81 mmol) en tolueno (100 ml) se calentó a 100 ºC y se agitó durante 30 min a 100 ºC, después de lo cual se añadió una solución de 4-fluorofenol (0,521 g, 4,64 mmol) y DIAD (2,26 ml, 11,6 mmol) en tolueno (20 ml) durante 1 h mediante una bomba de jeringa a esta temperatura. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 100 ºC, después se enfrió a ta y los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2; 80 g; A = Hex, B = EtOAc; 60 min de gradiente del 0 % de B al 70 % de B; caudal = 60 ml/min) para dar el producto de fenil-azepano deseado.

Una solución del producto de fenil-azepano en DCM (5 ml) y TFA (5 ml) se agitó a ta durante 2 h, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en HCl ac. 1 N (30 ml) y se lavó con EtOAc (3x15 ml). La fase acuosa se neutralizó después con Na_2CO_3 sólido, se saturó con NaCl sólido y se extrajo con IPA al 10 %/$CHCl_3$ (3x15 ml) y EtOAc (3x15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 0,096 mmol, 4,1 % de rendimiento) en forma de un aceite de color castaño. LCMS $[M+1]^+$ = 210.

Ejemplo 31

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(4-fluorofenoxi)azepano y 5-(4-bromofenil)pentanoato de metilo mediante un procedimiento análogo al usado para la síntesis del ejemplo 22. El compuesto del título (7,7 mg, 0,019 mmol, 12,9 % de rendimiento en 2 etapas) se obtuvo en forma de un aceite de color castaño. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,94 - 6,87 (m, 4H), 6,82 - 6,78 (m, 2H), 6,59 (s a., 2H), 4,47 (s a., 1H), 3,85 (d, J=12,5 Hz, 1H), 3,50 (s a., 1H), 3,32 (s a., 2H), 2,42 (s a., 2H), 1,87 - 1,74 (m, 3H), 1,74 - 1,60 (m, 3H), 1,59 - 1,45 (m, 5H), 1,40 - 1,30 (m, 1H).

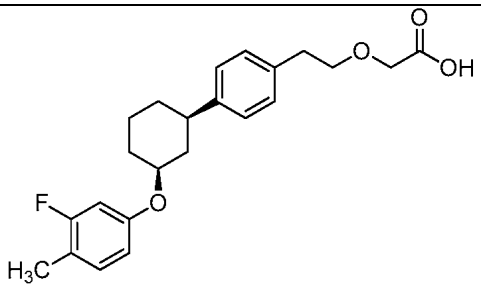
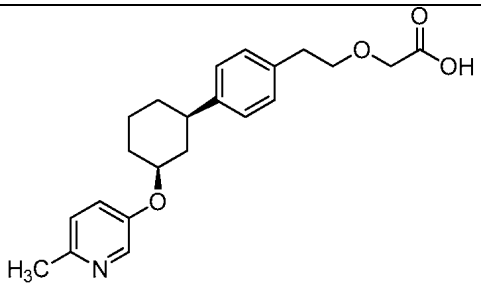
Ejemplo 32



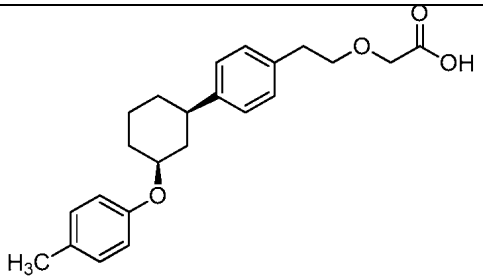
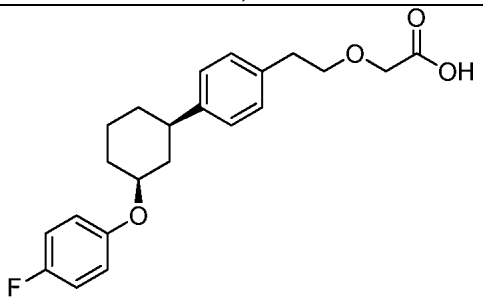
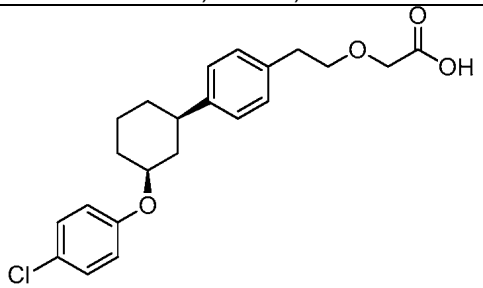
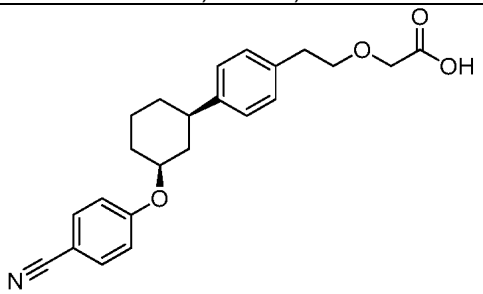
Etapa 1: a una mezcla de 5-(4-(3-oxociclohexil)fenil)pentanoato de metilo 1E (40 mg, 0,139 mmol), anilina (52 mg, 0,56 mmol) y MeOH (1,85 ml) se le añadió NaBH $(OAc)_3$ (58,8 mg, 0,277 mmol) y la reacción se agitó a ta en atmósfera de Ar durante una noche. La reacción se diluyó después con ácido cítrico ac. al 10 % (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2x5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para proporcionar el producto de ciclohexil anilina deseado (50,2 mg, 0,137 mmol, 99 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS $[M+1]^+$ = 366.

Una mezcla del producto de ciclohexil anilina (50,2 mg, 0,137 mmol) en KOH (0,5 ml de una solución 2 N en MeOH) y agua (1 gota) se agitó a ta durante 2 h, después de lo cual los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método: Sistema de gradiente de solv.: del 80 % de A:20 % de B al 0 % de A:100 %de B; (A = MeCN al 10 %/H_2O al 90 % + TFA al 0,1 %); (B = MeCN de 90 %/H_2O de 10 % + TFA al 0,1%); detección a 220 nm; 10 min de gradiente; PHENOMENEX® Axia 5 µ C18, 30x100 mm) para proporcionar el compuesto del título (19,8 mg, 0,054 mmol, 39,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño claro. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44 - 7,38 (m, 2H), 7,37 - 7,30 (m, 3H), 7,08 - 7,03 (m, 4H), 3,75 - 3,66 (m, 1H), 3,13 - 3,04 (m, 1H), 2,58 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,40 - 2,32 (m, 2H), 2,07 - 1,94 (m, 2H), 1,89 - 1,74 (m, 3H), 1,71 - 1,60 (m, 6H), 1,55 (dd, J=7,2, 3,6 Hz, 1H).

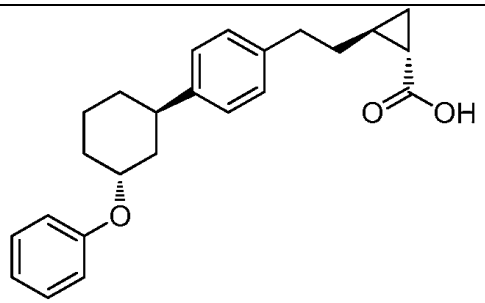
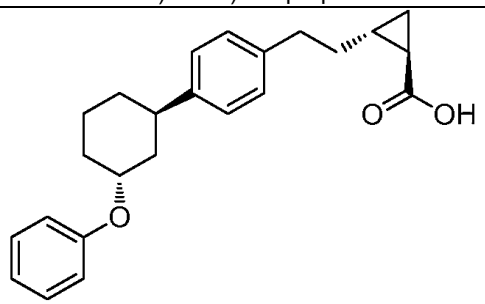
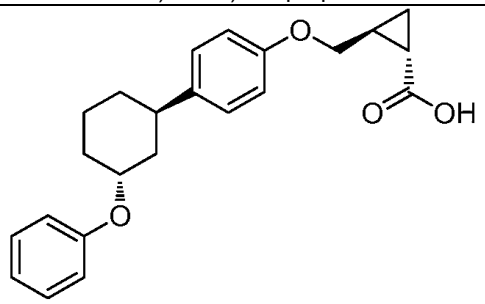
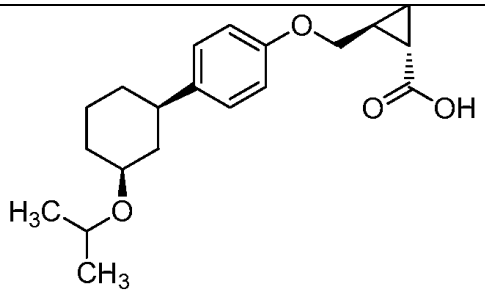
Los ejemplos siguientes se prepararon de acuerdo con los métodos previamente descritos en lo anterior. (Los ejemplos 43; 47 y 53-57 no son de acuerdo con la invención).

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ^{1}H	Método
34	 ácido 2-(4-((+/-)-3-(3-fluoro-4-metilfenoxi)ciclohexil)fenetoxi)acético	RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,20 - 7,07 (m, 5H), 6,76 (d, J=12,2 Hz, 1H), 6,68 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,37 (t, J=10,5 Hz, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,62 (t, J=6,9 Hz, 1H), 2,76 (t, J=6,7 Hz, 2H), 2,67 (t, J=12,1 Hz, 1H), 2,54 - 2,50 (m, 1H),2,11 (s, 5H), 1,83 (d, J=13,4 Hz, 1H), 1,72 (d, J=11,9 Hz, 1H), 1,56- 1,40 (m, 2H), 1,39-1,24 (m, 2H)	Ej. 4 (Método A)
35	 ácido 2-(4-((+/-)-3-((6-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexil)fenetoxi)acético	RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 (s a, 1H), 7,84 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,54 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,15 (s, 4H), 4,57 (t, J=10,5 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,61 (s a, 1H),2,81 -2,61 (m, 4H), 2,56- 2,52 (m, 3H), 2,13 (t, J=11,0 Hz, 2H), 1,87 (d, J=14,3 Hz, 1H), 1,74 (d, J=12,5 Hz, 1H), 1,59- 1,45 (m, 2H), 1,43 - 1,30 (m, 2H)	Ej. 4 (Método A)

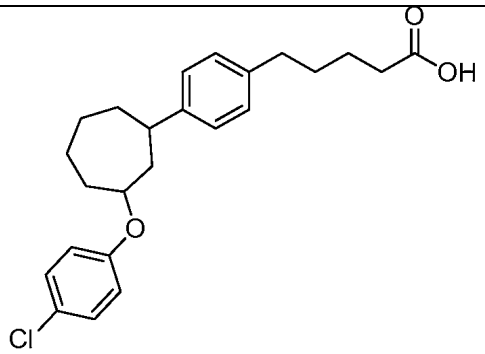
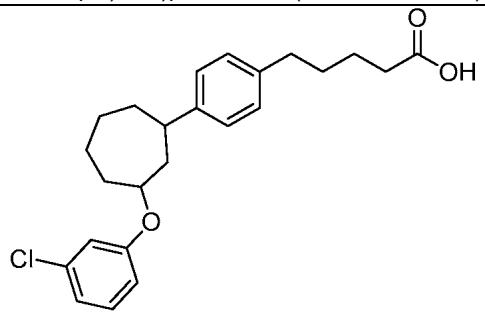
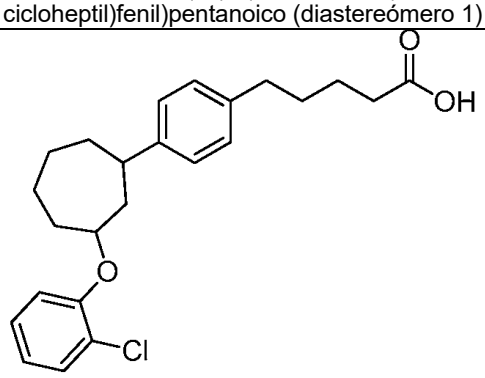
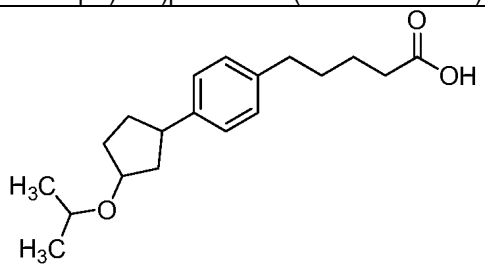
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ^{1}H	Método
36	 ácido 2-(4-((+/-)-3-(p-toliloxi)ciclohexil) fenetoxi)acético	RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,14 (s, 4H), 7,04 (d, J=8,2 Hz, 2H), 6,82 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,32 (t, J=10,7 Hz, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,62 (t, J=6,7 Hz, 1H), 2,76 (t, J=6,7 Hz, 2H), 2,65 (t, J=12,2 Hz, 1H),2,50(s a, 1H),2,19(s, 3H), 2,14-2,02 (m, 2H), 1,83 (d, J=13,4 Hz, 1H), 1,72 (d, J=12,2 Hz, 1H), 1,55 - 1,39 (m, 2H), 1,37 -1,21 (m, 2H)	Ej. 4 (Método B)
37	 ácido 2-(4-((+/-)-3-(4-fluorofenoxi) ciclohexil)fenetoxi)acético	RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,14 (s, 4H), 7,10 - 7,03 (m, 2H), 6,95 (dd, J=9,0, 4,4 Hz, 2H), 4,40 - 4,25 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,62 (t, J=7,0 Hz, 1H), 2,76 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,65 (t, J=12,4 Hz, 1H), 2,52 (s a, 1H), 2,10 (t, J=11,1 Hz, 2H), 1,84 (d, J=13,4 Hz, 1H), 1,73 (d, J=12,2 Hz, 1H), 1,55 - 1,40 (m, 2H), 1,40 - 1,26 (m, 2H)	Ej. 4 (Método B)
38	 ácido 2-(4-((+/-)-3-(4-clorofenoxi) ciclohexil)fenetoxi)acético	RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,35 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,22 (s, 4H), 7,04 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,54 -4,41 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,70 (t, J=6,6 Hz, 1H), 2,84 (t, J=6,7 Hz, 2H), 2,75 (t, J=12,2 Hz, 1H), 2,63 - 2,58 (m, 1H), 2,26 - 2,09 (m, 2H), 1,92 (d, J=13,1 Hz, 1H), 1,81 (d, J=12,8 Hz, 1H), 1,63 - 1,49 (m, 2H), 1,48 - 1,33 (m, 2H)	Ej. 4 (Método B)
39	 ácido 2-(4-((+/-)-3-(4-cianofenoxi) ciclohexil)fenetoxi)acético	RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,68 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,17 - 7,04 (m, 6H), 4,63 - 4,47 (m, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,61 (t, J=6,9 Hz, 1H), 2,81 - 2,64 (m, 3H), 2,10(s a, 2H), 1,84 (d, J=12,8 Hz, 1H), 1,72 (d, J=I 1,9 Hz, 1H), 1,60 - 1,45 (m, 2H), 1,42 - 1,27 (m, 2H)	Ej. 4 (Método B)

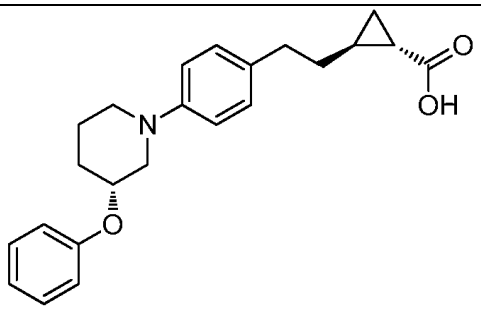
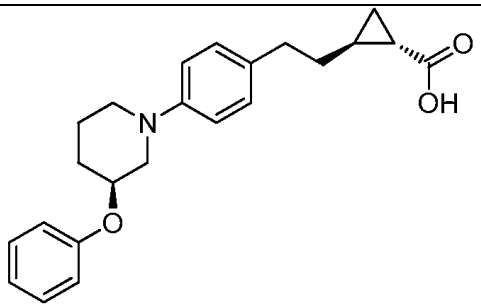
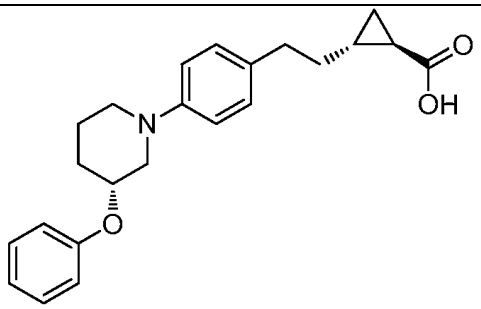
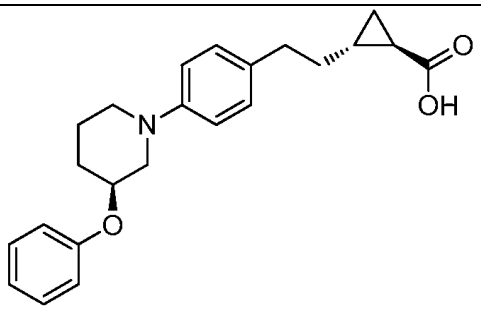
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ^{1}H	Método
40	 ácido (1S,2S)-2-(4-((±)-3-fenoxiciclohexil)fenetil)ciclopropanocarboxílico	RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,33 - 7,25 (m, 2H), 7,16-7,06 (m, 4H), 6,99 (dd, J=8,7, 1,0 Hz, 2H), 6,94 - 6,87 (m, 1H), 4,76 (s a, 1H), 2,97 - 2,87 (m, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 2H), 2,06 - 1,91 (m, 2H), 1,85 - 1,68 (m, 3H), 1,64-1,42 (m, 5H), 1,36- 1,27 (m, 1H), 1,19 (ddd, J=8,7, 6,5, 4,0 Hz, 1H), 0,94 (dt, J=8,6, 4,1 Hz, 1H), 0,70 (ddd, J=8,0, 6,3, 3,9 Hz, 1H),	Ej. 7
41	 ácido (1R,2R)-2-(4-((±)-3-fenoxiciclohexil)fenetil)ciclopropanocarboxílico	RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,28 (dd, J=8,5, 7,4 Hz, 2H), 7,10 (d, J=1,9 Hz, 4H), 6,99 (d, J=7,7 Hz, 2H), 6,91 (s, 1H), 4,76 (s a, 1H), 2,97 - 2,87 (m, 1H), 2,64 - 2,57 (m, 2H), 2,07 - 1,91 (m, 2H), 1,73 (s, 3H), 1,64-1,41 (m, 5H), 1,36 - 1,28 (m, 1H), 1,24-1,12 (m, 1H), 0,93 (s, 1H), 0,74 - 0,64 (m, 1H),	Ej. 10
42	 ácido (1S,2S)-2-((4-((±)-3-fenoxiciclohexil)fenoxi)metil)ciclopropanocarboxílico	RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,29 (t, J=7,8 Hz, 2H), 7,12 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,00 (d, J=8,3 Hz, 2H), 6,92 (t, J=7,3 Hz, 1H), 6,84 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,77 (s a, 1H), 3,94 (dd, J=10,5, 6,3 Hz, 1H), 3,79 (dd, J=10,5, 7,4 Hz, 1H), 2,95 - 2,86 (m, 1H), 2,06 - 1,92 (m, 2H), 1,84 - 1,65 (m, 4H), 1,63 - 1,52 (m, 3H), 1,46 (dd, J=12,2, 2,9 Hz, 1H), 1,07 (dt, J=8,7, 4,3 Hz, 1H), 0,99 - 0,90 (m, 1H),	Ej. 11
43	 ácido (1S,2S)-2-((4-((±)-3-isopropoxiciclohexil)fenoxi)metil)ciclopropanocarboxílico	RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,13 (d, J=8,3 Hz, 2H), 6,84 (d, J=8,5 Hz, 2H), 3,95 (dd, J=10,5, 6,3 Hz, 1H), 3,80 (dd, J=10,2, 7,4 Hz, 1H), 3,72 (dt, J=12,1, 6,1 Hz, 1H), 3,45 - 3,39 (m, 1H), 2,48 (d, J=3,3 Hz, 1H), 2,04-1,89 (m, 2H), 1,82 - 1,74 (m, 1H), 1,73 - 1,64 (m, 2H), 1,59 (dt, J=8,4, 4,3 Hz, 1H), 1,43 - 1,32 (m, 1H), 1,30 - 1,19 (m, 2H), 1,12 (d, J=14,6 Hz, 1H), 1,07 (t, J=6,6 Hz, 7H), 0,98-0,91 (m, 1H),	Ej. 3

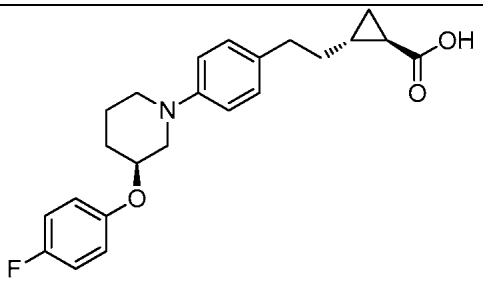
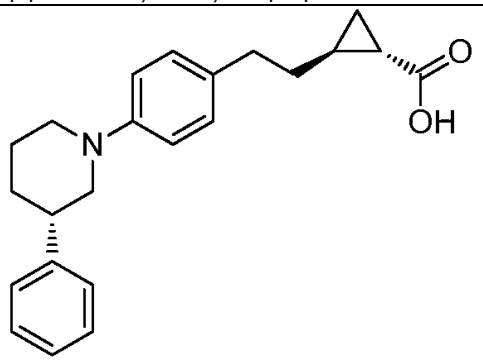
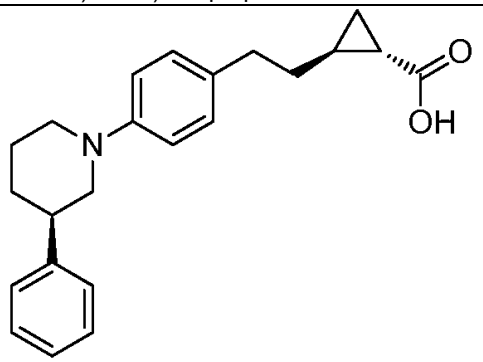
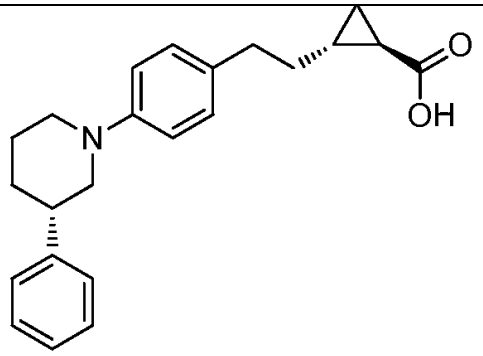
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ^{1}H	Método
44	 ácido ±5-(4-(3-(4-clorofenoxi) cicloheptil)fenil)pentanoico (diastereómero 1)	RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,35 - 7,23 (m, 2H), 7,18-7,03 (m, 4H), 6,96 - 6,84 (m, 2H), 4,64 - 4,52 (m, 1H), 2,86 - 2,72 (m, 1H), 2,57 - 2,44 (m, 2H),2,21 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,11-2,01 (m, 2H), 1,97 - 1,89 (m, 1H), 1,85 - 1,72 (m, 3H), 1,72- 1,62 (m, 3H), 1,61 - 1,44 (m, 5H)	Ej. 12
45	 ácido ±5-(4-(3-(3-clorofenoxi) cicloheptil)fenil)pentanoico (diastereómero 1)	RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,20 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,08 - 6,98 (m, 4H), 6,91 - 6,84 (m, 2H), 6,83 -6,77 (m, 1H), 4,61-4,53 (m, 1H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,48 - 2,40 (m, 2H), 2,14 (t, J=7,0 Hz, 2H),2,03 - 1,92 (m, 2H), 1,92 - 1,83 (m, 1H), 1,79-1,66 (m, 3H), 1,65 - 1,55 (m, 3H), 1,54-1,38 (m, 5 H)	Ej. 12
46	 ácido ±5-(4-(3-(2-clorofenoxi) cicloheptil)fenil)pentanoico (diastereómero 1)	RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,26 (ddd, J=8,3, 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,17-7,03 (m, 5H), 6,95 - 6,87 (m, 1H), 4,70 - 4,62 (m, 1H), 2,82 - 2,74 (m, 1H), 2,56 - 2,48 (m, 2H), 2,21 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,12 - 1,95 (m, 3H), 1,90 - 1,63 (m, 6H), 1,62- 1,43 (m, 5H)	Ej. 12
47	 ácido ±5-(4-(3-isopropoxiciclopentil) fenil)pentanoico (mezcla diastereomérica)	RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,19-7,13 (m, 2H), 7,10 (d, J=7,7 Hz, 2H), 4,17 - 4,05 (m, 1H), 3,66 - 3,58 (m, 1H), 3,15 (ddd, J=17,6, 10,0, 7,8 Hz, 1H), 2,99 - 2,89 (m, 1H), 2,57 - 2,54 (m, 1H), 2,31 (dt, J=13,2, 6,9 Hz, 1H), 2,21 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,10 - 2,02 (m, 1H), 2,00 - 1,89 (m, 1H), 1,86- 1,77 (m, 1H), 1,74-1,44 (m, 6H), 1,12- 1,06 (m, 6H)	Ej. 3

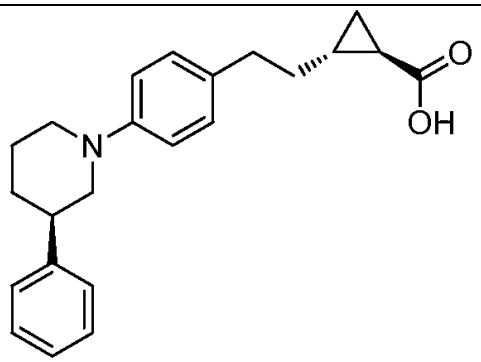
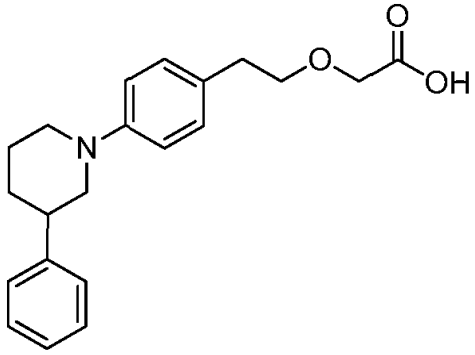
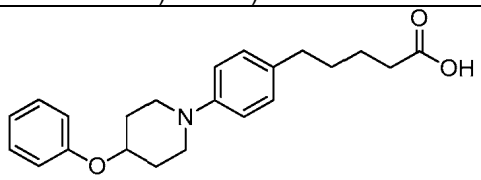
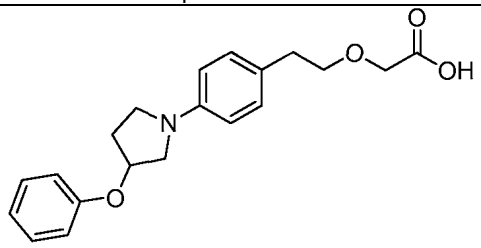
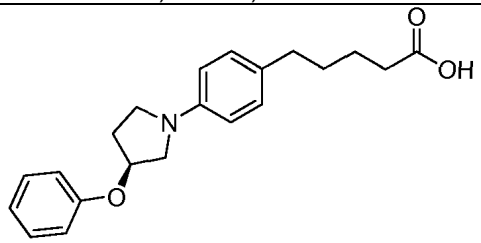
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ^{1}H	Método
48	 ácido (1S,2S)-2-(4-((R)-3-fenoxipiperidin-1l-il)fenetil)ciclopropanocarboxílico	RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 (d, J=6,3 Hz, 2H), 7,33 - 7,29 (m, 2H), 7,23 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,04 - 7,01 (m, 2H), 6,98 (t, J=7,4 Hz, 1H), 5,08 (s a, 1H), 3,85 (dd, J=11,6, 3,9 Hz, 1H), 3,61 (d, J=12,1 Hz, 1H), 3,12-3,05 (m, 2H), 2,80 - 2,68 (m, 2H), 2,37 (d, J=10,2 Hz, 2H), 2,10- 2,03 (m, 1H), 1,78 - 1,64 (m, 2H), 1,51 (dd, J=14,0, 7,4 Hz, 1H), 1,43 - 1,34 (m, 1H), 1,22 (ddt, J=17,3, 8,5, 4,4 Hz, 2H), 0,75 (ddd, J=7,8, 6,6, 4,0 Hz, 1H)	Ej. 22
49	 ácido (1S,2S)-2-(4-((S)-3-fenoxipiperidin-1-il)fenetil)ciclopropanocarboxílico	RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,35 - 7,27 (m, 4H), 7,06 - 6,96 (m, 3H), 5,03 -4,93 (m, 1H), 3,90 (dd, J=11,8, 3,9 Hz, 1H), 3,71 (d, J=11,8 Hz, 1H), 3,31 -3,19(m, 2H), 2,86- 2,70 (m, 2H), 2,42 - 2,33 (m, 1H), 2,30-2,13 (m, 2H), 1,85 - 1,70 (m, 2H), 1,52 - 1,43 (m, 1H), 1,40 - 1,33 (m, 1H), 1,24-1,15 (m, 2H), 0,80 - 0,70 (m, 1H)	Ej. 22
50	 ácido (1R,2R)-2-(4-((R)-3-fenoxipiperidin-1-il)fenetil)ciclopropanocarboxílico	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,49 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,34 - 7,30 (m, 4H), 7,05 - 6,99 (m, 3H), 5,04-4,95 (m, 1H), 3,91 (dd, J=11,6, 3,9 Hz, 1H), 3,74 (d, J=12,1 Hz, 1H), 3,38 - 3,23 (m, 2H), 2,88 - 2,71 (m, 2H), 2,37 (d, J=12,8 Hz, 1H), 2,32-2,14 (m, 2H), 1,89 - 1,72 (m, 2H), 1,47 (dd, J=13,8, 7,8 Hz, 1H), 1,42-1,32 (m, 1H), 1,24- 1,14 (m, 2H), 0,76 (ddd, J=7,8, 6,4, 4,1 Hz, 1H)	Ej. 22
51	 ácido (1R,2R)-2-(4-((S)-3-fenoxipiperidin-1-il)fenetil)-ciclopropanocarboxílico	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,35 - 7,28 (m, 4H), 7,04 - 6,98 (m, 3H), 5,01 - 4,92 (m, 1H), 3,92 (dd, J=11,6, 3,9 Hz, 1H), 3,70 (d, J=12,1 Hz, 1H), 3,31-3,18 (m, 2H), 2,87 - 2,69 (m, 2H), 2,41 - 2,32 (m, 1H), 2,31 -2,11 (m, 2H), 1,84 - 1,69 (m, 2H), 1,53 - 1,41 (m, 1H), 1,41 - 1,32 (m, 1H), 1,24 - 1,12 (m, 2H), 0,79-0,71 (m, 1H)	Ej. 22

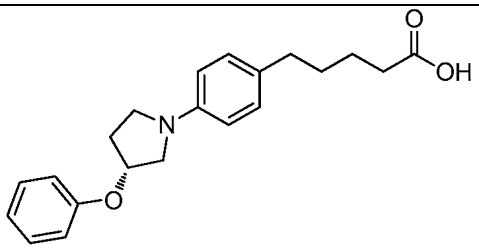
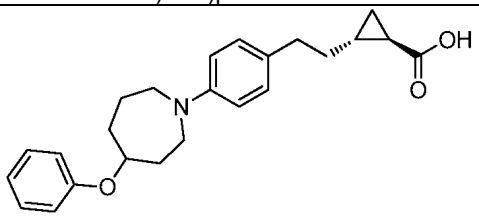
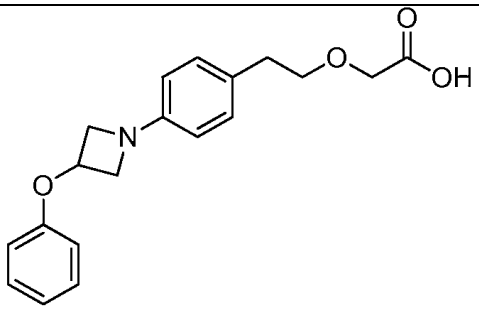
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ^{1}H	Método
52	 ácido (1R,2R)-2-(4-((S)-3-(4-fluorofenoxi) piperidin-1-il)fenetil)ciclopropanocarboxílico	RMN ^{1}H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,07 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,97 (d, J=7,9 Hz, 2H), 6,93 (d, J=4,5 Hz, 2H), 6,88 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,44 - 4,37 (m, 1H), 4,37 - 4,28 (m, 1H), 3,62 -3,56 (m, 1H), 2,89 (s, 2H), 2,64 (d, J=7,4 Hz, 2H), 2,14 -2,07 (m, 1H), 1,99-1,91 (m, 1H), 1,81 - 1,71 (m, 1H), 1,57 (d, J=8,4 Hz, 3H), 1,38 - 1,27 (m, 2H), 1,14-1,07 (m, 1H), 0,73 - 0,65 (m, 1H)	Ej. 22
53	 ácido (1S,2S)-2-(4-((S)-3-fenilpiperidin-1-il)fenetil)ciclopropanocarboxílico	RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,34 (d, J=4,4 Hz, 4H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 7,20 - 7,04 (m, 4H), 3,71 -3,60 (m, 3H), 3,01 - 2,91 (m, 2H), 2,62 - 2,57 (m, 2H), 1,98 -1,75 (m, 3H), 1,73 - 1,65 (m, 1H), 1,57 - 1,49 (m, 2H), 1,34- 1,28 (m, 1H), 1,22-1,15 (m, 1H), 0,96-0,91 (m, 1H), 0,75-0,68 (m, 1H)	Ej. 22
54	 ácido (1S,2S)-2-(4-((R)-3-fenilpiperidin-1-il)fenetil)ciclopropanocarboxílico	RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,34 (d, J=4,4 Hz, 4H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 2H), 7,08 -6,99 (m, 2H), 3,70 - 3,61 (m, 3H), 2,97 - 2,91 (m, 2H), 2,62 -2,56(m, 2H), 1,96-1,84 (m, 2H), 1,81 - 1,73 (m, 1H), 1,72 - 1,63 (m, 1H), 1,56-1,48 (m, 2H), 1,34 - 1,28 (m, 1H), 1,23 - 1,14 (m, 1H), 0,97 - 0,91 (m, 1H), 0,74 - 0,67 (m, 1H)	Ej. 22
55	 ácido (1R,2R)2-(4-((S)-3-fenilpiperidin-1-il)fenetil)ciclopropanocarboxílico	RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,38 - 7,32 (m, 4H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 7,21 - 7,05 (m, 4H), 3,69 -3,61(m, 3H), 2,99 (s a, 2H), 2,61 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,98 - 1,79 (m, 3H), 1,76 - 1,66 (m, 1H), 1,54 (q, J=7,2 Hz, 2H), 1,32 (dt, J=8,0, 4,3 Hz, 1H), 1,23 - 1,15 (m, 1H), 0,94 (dt, J=8,6, 4,1 Hz, 1H), 0,75 - 0,68 (m, 1H)	Ej. 22

(continuación)

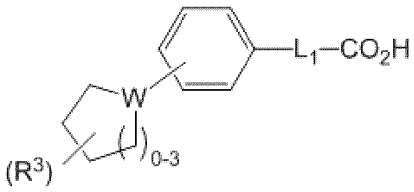
N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ^{1}H	Método
56	 ácido (1R,2R)-2-(4-((R)-3-fenilpiperidin-1-il)fenetil)ciclopropanocarboxílico	RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,34 (d, J=4,4 Hz, 4H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 7,19 - 7,09 (m, 4H), 3,69 - 3,60 (m, 3H), 3,02 - 2,93 (m, 2H), 2,63 - 2,59 (m, 2H), 1,98 - 1,76 (m, 3H), 1,75 - 1,65 (m, 1H), 1,54 (d, J=7,7 Hz, 2H), 1,35 - 1,28 (m, 1H), 1,24-1,15 (m, 1H), 0,96-0,91 (m, 1H), 0,75 - 0,68 (m, 1H)	Ej. 22
57	 ácido ±2-(4-(3-fenilpiperidin-1-il)fenetoxi)acético	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,42 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,32 - 7,24 (m, 4H), 7,22 - 7,15 (m, 3H), 4,02 - 3,92 (m, 2H), 3,67 (t, J=6,3 Hz, 3H), 3,46 -3,37 (m, 1H), 3,27 - 3,09 (m, 2H), 2,84 (t, J=6,3 Hz, 2H), 2,32-2,17 (m, 1H), 2,12- 2,02 (m, 2H), 1,80 - 1,65 (m, 1H), 1,24-1,11 (m, 1H)	Ej. 21
58	 ácido 5-(4-(4-fenoxipiperidin-1-il)fenil) pentanoico	RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,12 (d, J=6,3 Hz, 2H), 7,08 - 6,97 (m, 4H), 6,94 (t, J=7,4 Hz, 1H), 4,59 (s a, 1H), 3,53 - 3,46 (m, 4H), 3,19- 3,06 (m, 2H), 2,23 (t, J=7,2 Hz, 2H),2,09(s a, 2H), 1,81 (s a, 2H), 1,61 - 1,46 (m, 4H)	Ej. 22
59	 ácido ±2-(4-(3-fenoxipirrolidin-1-il)fenetoxi)acético	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,43 -7,28 (m, 6H), 7,10-7,03 (m, 1H), 6,99 (dd, J=8,7, 0,9 Hz, 2H), 5,23 (s a, 1H), 4,30 (dd, J=12,4, 4,5 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 4,00 - 3,91 (m, 1H), 3,80 (t, J=6,7 Hz, 2H), 3,72 (t, J=13,3 Hz, 2H), 2,96 (t, J=6,4 Hz, 2H), 2,57 - 2,46 (m, 2H)	Ej. 21
60	 ácido (S)-5-(4-(3-fenoxipirrolidin-1-il)fenil)pentanoico	RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,30 (s, 2H), 6,98 (dd, J=14,4, 8,7 Hz, 5H), 6,50 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,18-5,12 (m, 1H), 3,68 - 3,61 (m, 1H), 3,33 - 3,20 (m, 3H), 2,46 (s, 2H), 2,37 -2,27 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,56- 1,44 (m, 4H)	Ej. 22

(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	RMN ^{1}H	Método
61	 ácido (R)-5-(4-(3-fenoxipirrolidin-1-il)fenil)pentanoico	RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,34 - 7,28 (m, 2H), 7,02 - 6,92 (m, 5H), 6,53 - 6,47 (m, 2H), 5,18 -5,12(m, 1H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,39 - 3,35 (m, 3H), 2,48-2,43 (m, 2H), 2,37 - 2,27 (m, 1H), 2,25-2,12 (m, 3H), 1,58-1,42 (m, 4H)	Ej. 22
62	 ácido (1R,2R)-2-(4-(4-fenoxiazepan-1-il)fenetil)ciclopropanocarboxílico	RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,26 (t, J=7,7 Hz, 2H), 6,99 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,92 - 6,85 (m, 3H), 6,63 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,49 (s a, 1H), 3,57 -3,47 (m, 4H), 2,54 (s a, 2H), 2,15-2,07 (m, 1H), 1,95 - 1,85 (m, 2H), 1,84-1,68 (m, 3H), 1,55 - 1,45 (m, 2H), 1,35 - 1,27 (m, 1H), 1,22-1,14 (m, 1H), 0,93 (dt, J=8,7, 4,1 Hz, 1H), 0,69 (t, J=8,7 Hz, 1H)	Ej. 22
63	 ácido 2-(4-(3-fenoxiazetidin-1-il)fenetoxi)acético	RMN ^{1}H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,22-7,15 (m, 2H), 7,03-6,99 (m, 2H), 6,89 - 6,83 (m, 1H), 6,76 - 6,72 (m, 2H), 6,46 - 6,40 (m, 2H), 4,98 (tt, J=6,1, 4,3 Hz, 1H), 4,22 (dd, J=9,1, 6,1 Hz, 2H), 3,96 -3,94 (m, 2H), 3,71 (dd, J=8,9, 4,3 Hz, 2H), 3,57 (t, J=7,2 Hz, 2H),2,71 (t, J=7,2 Hz, 2H)	Ej. 21

REIVINDICACIONES

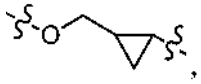
1. El compuesto de acuerdo con la fórmula (IIIa),

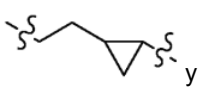


(IIIa)

o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo, en la que:

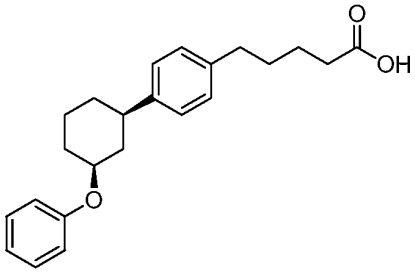
L_1 se selecciona independientemente entre: $(CH_2)_{3-4}$, $(CH_2)_{2-3}OCH_2$,

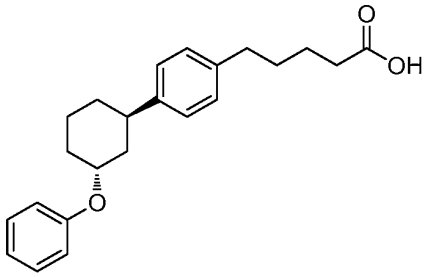

,

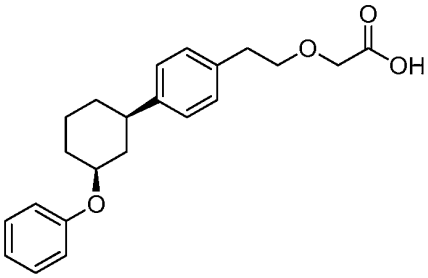

y
;

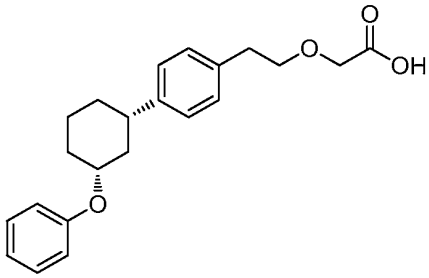
R^3 es -(O)-R^5;
W se selecciona independientemente entre: CH y N;
R^5 se selecciona independientemente entre: fenilo y piridilo, en donde cada resto está sustituido con 0-2 R^c;
y R^c, cada vez que aparece, se selecciona independientemente entre: halógeno, CN, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4} y CO_2(alquilo C_{1-4}).

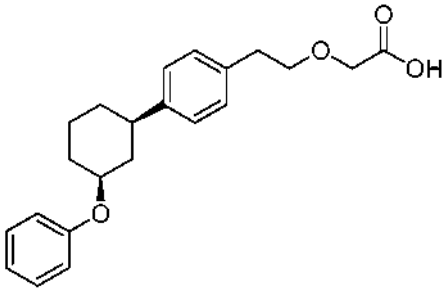
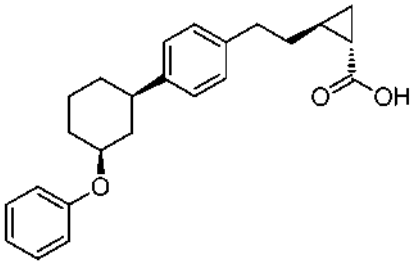
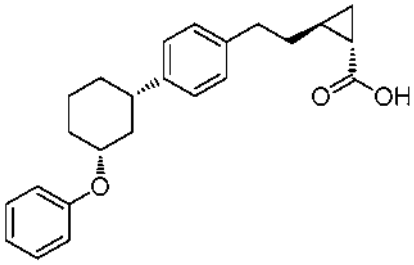
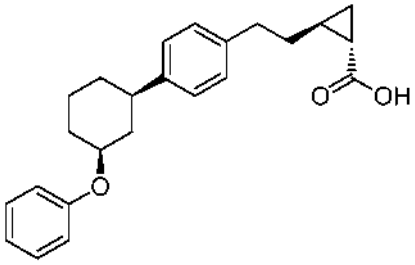
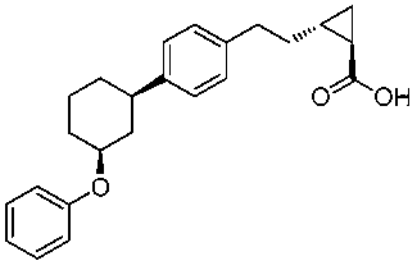
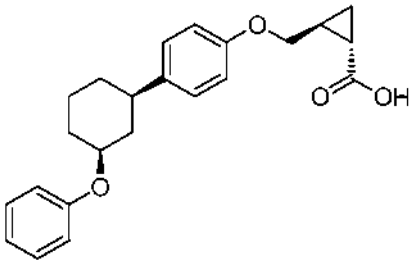
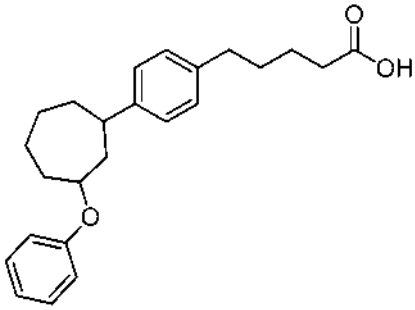
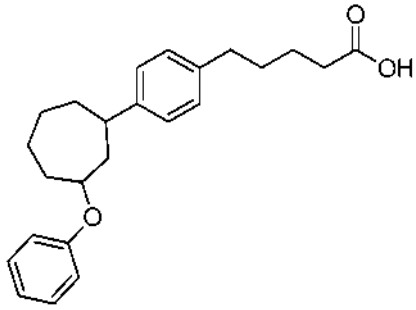
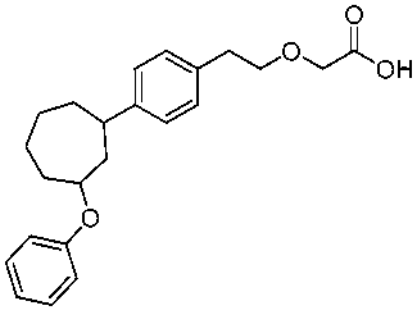
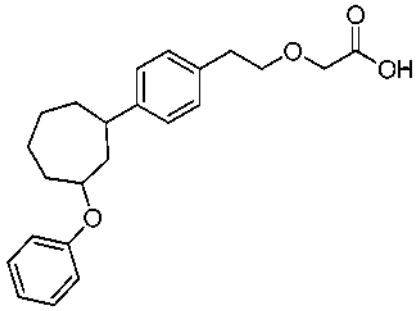
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:

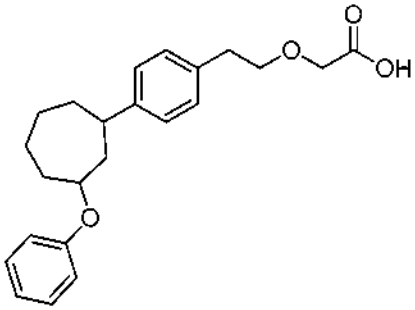

;

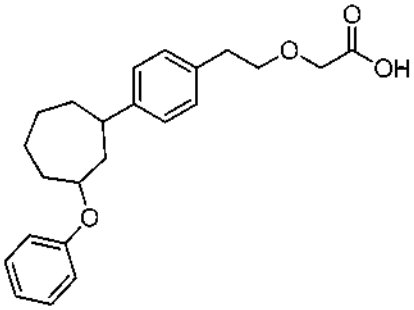

;

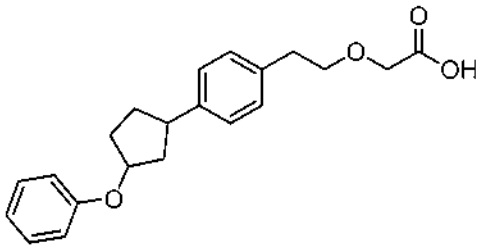

;

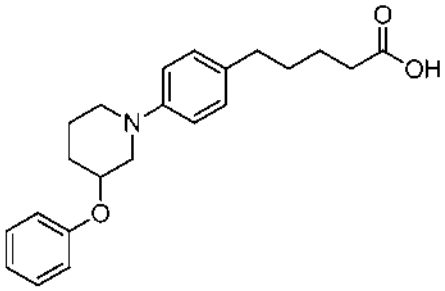

;

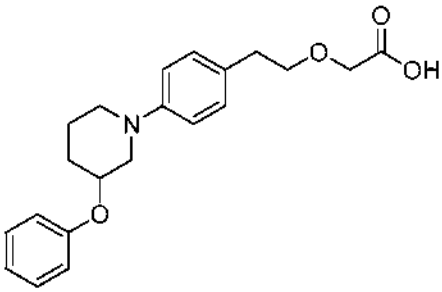

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

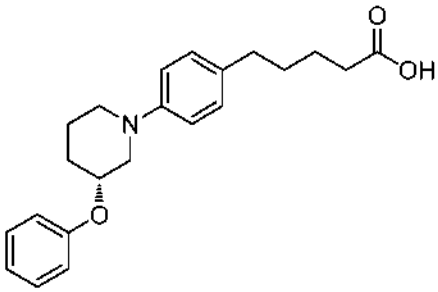

;

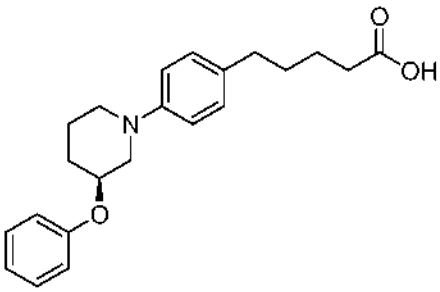

;

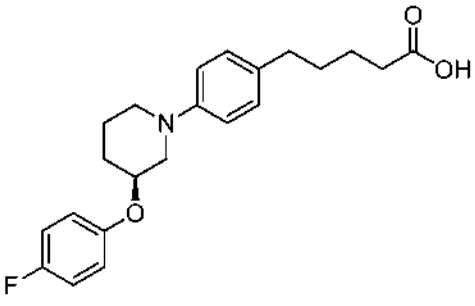

;

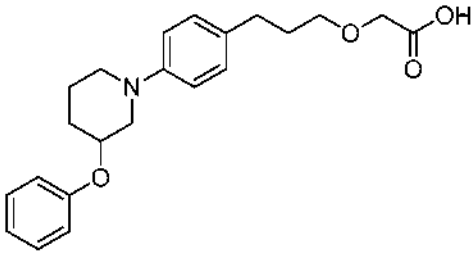

;

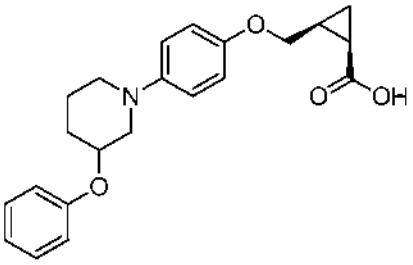

;

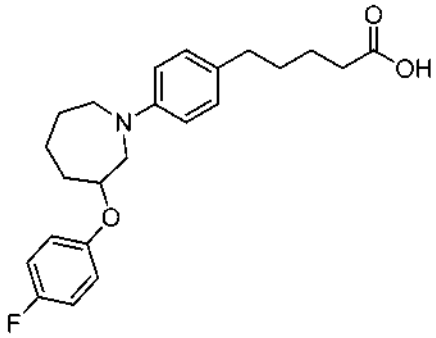

;

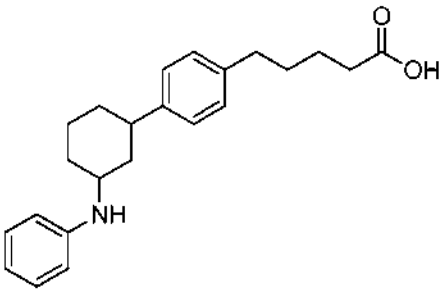

;

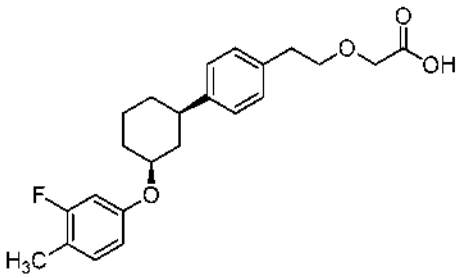

;

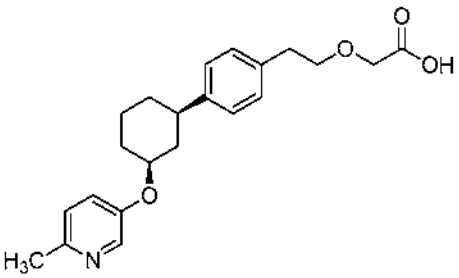

;

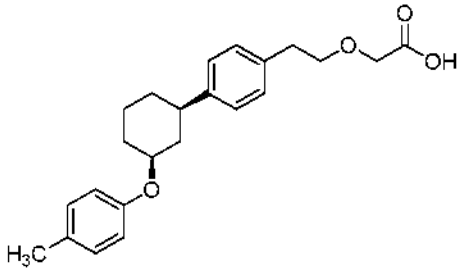

;

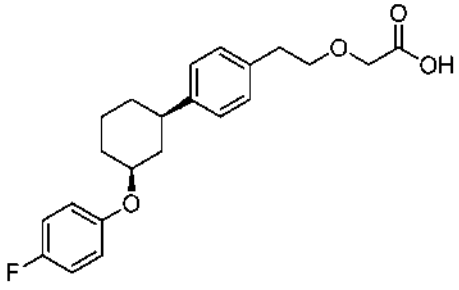

;

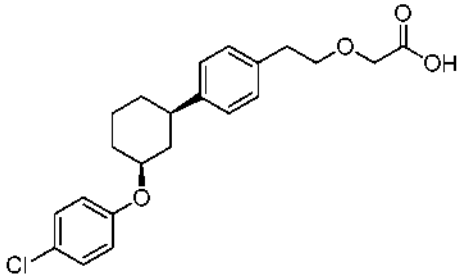

;

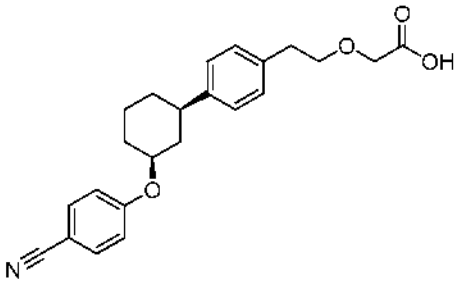

;

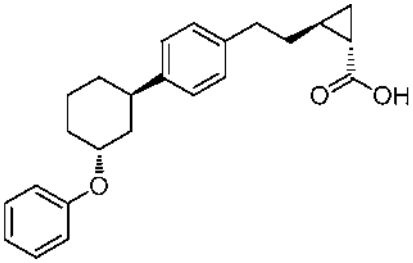

;


;

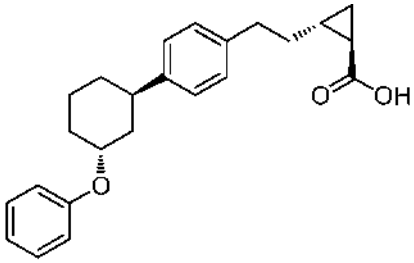

;


;

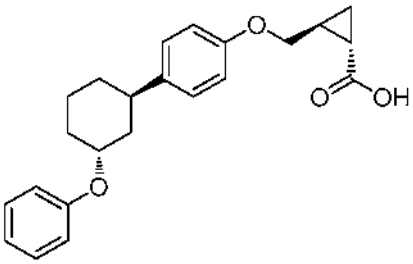

;


O
OH
O

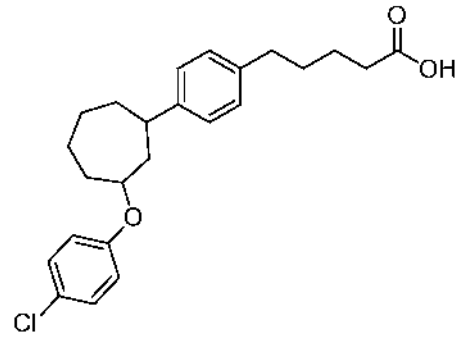
;


O
OH
O

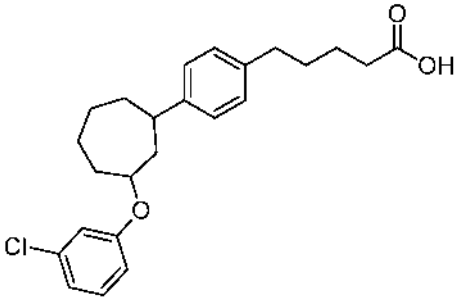
;


O
O
OH
O

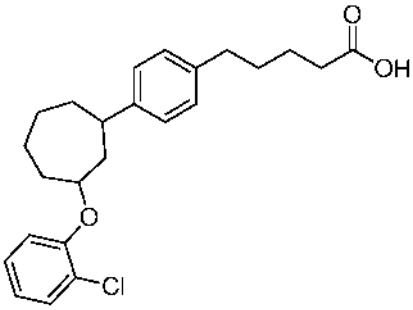
;


O
OH
O
Cl

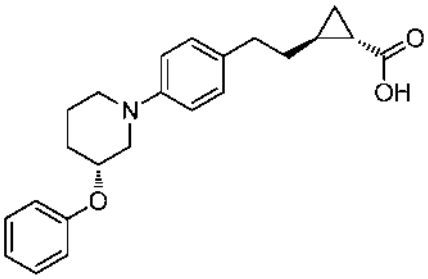
;


O
OH
O
Cl

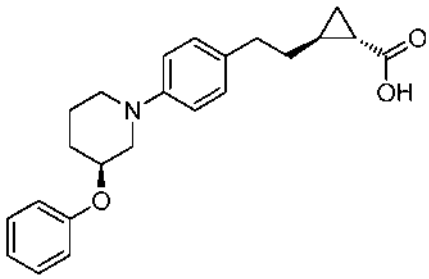
;


O
OH
O
Cl

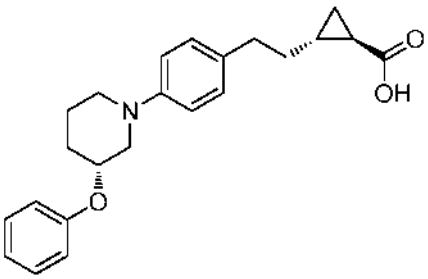
;


N
O
OH
O

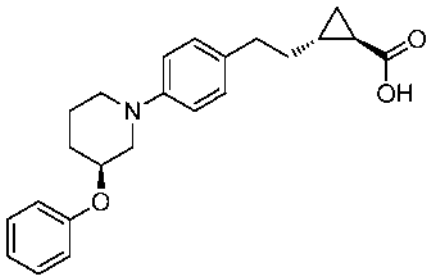
;


N
O
OH
O

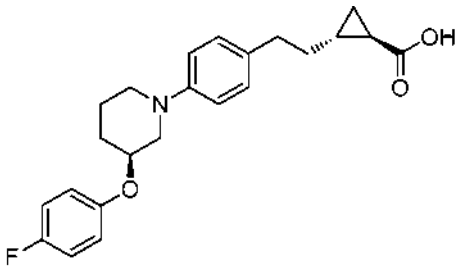
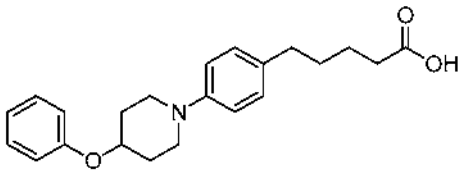
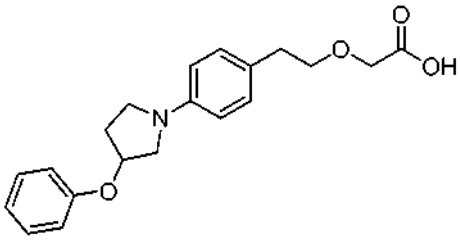
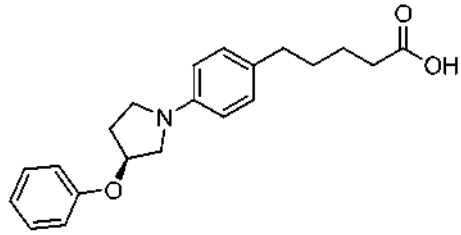
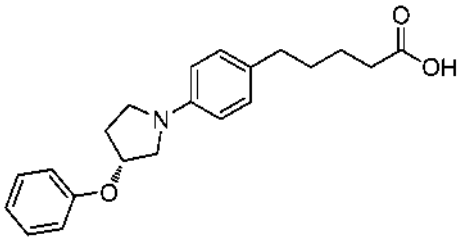
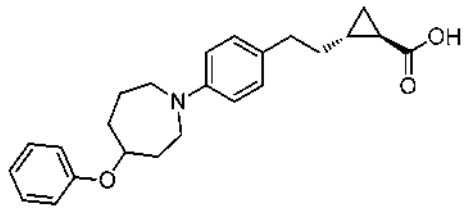
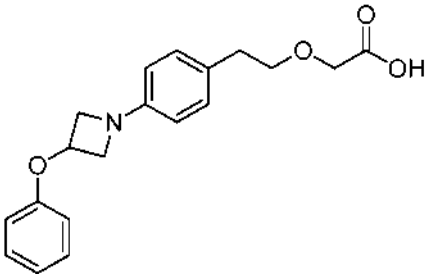
;


N
O
OH
O

;


N
O
OH
O

;


;

;

;

;

;

;


o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo.

3. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, o un estereoisómero, un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende además uno o más de otros agentes terapéuticos adecuados seleccionados entre: agentes antidiabéticos, agentes antihiperglucémicos, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antiretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiateroscleróticos, agentes antiisquémicos, agentes antihipertensores, agentes antiobesidad, agentes antidislipidémicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes anti-hipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes antipancreáticos, agentes hipolipemiantes, agentes anorexigénicos y supresores del apetito.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende adicionalmente uno o más agentes terapéuticos adecuados seleccionados de: un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor del transportador 2 de sodio-glucosa y un inhibidor de 11b-HSD-1.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 para su uso en terapia.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 para su uso en el tratamiento de la diabetes, hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes gestacional, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, nefropatía diabética, lesión renal aguda, síndrome cardiorrenal, cicatrización retardada de las heridas, ateroesclerosis y sus secuelas, función cardíaca anómala, insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia miocárdica, ictus, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, esteatosis hepática,

dislipidemia, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL), niveles altos de lipoproteínas de baja densidad (LDL), trastornos lipídicos y enfermedades hepáticas tales como NASH (esteatohepatitis no alcohólica), NAFLD (enfermedad del hígado graso no alcohólica) y cirrosis hepática.

8. Un compuesto para su uso según la reivindicación 7, en donde el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 se usa simultáneamente, por separado o secuencialmente con uno o más agentes terapéuticos adicionales.